

DIE PNEUMOKOKKEN-MENINGITIS

- Behandlung und Behandlungsergebnisse -

von

JUTTA BÄUMNER, geb. Schaper

1965.

DIE PNEUMOKOKKEN-MENINGITIS

- Behandlung und Behandlungsergebnisse -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

JUTTA BÄUMNER, geb. Schaper
aus Hohensolms/Wetzlar

MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr. G.W. Korting
Referent: Professor Dr. F.-K. Friederiszick
Korreferent: Professor Dr. U. Köttgen
Tag der mündl. Prüfung: 27. Juli 1965

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst, Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
II. Allgemeines	1
1. Häufigkeit der Pneumokokken-Meningitis	1
2. Altersdisposition	2
3. Geschlechtsdisposition	2
4. Jahreszeitliche Frequenzgipfel	4
5. Infektionswege	4
6. Pathologie	5
7. Verschiedene Verlaufsformen der Pneumokokken-Meningitis	5
8. Krampfhäufigkeit	8
III. Antibiotischer Antagonismus	10
1. Bakterioskopische Diagnose	10
2. Überbrückungstherapie	11
3. Kombination von Antibiotica	12
4. Einteilung der Antibiotica	13
5. Experimentelle Prüfung des Antagonismus (nach Literaturangaben)	14
6. Anwendung der kombinierten Therapie	18
IV. Therapie	21
1. Vor der Einführung der Antibiotica	21
2. Beginn der Antibiotica-Ära	21
3. Intrathekale Applikation	21
4. Therapie von 1948 bis 1953 in Mainz	23
5. Tetracycline	27
a. Oxy- und Chlortetracyclin	27
b. Tetracyclin	28
6. Baktericide Penicillin-Konzentrationen	29
7. Penicillinspiegel im Liquor	30
8. Vorzüge des "maximal" dosierten Penicillins	32
9. Einwände gegen das "maximal" dosierte Penicillin	32
10. Dosierung und Behandlungsergebnisse bei der "maximalen" Penicillin-Therapie	33
11. Weitere Behandlungsmaßnahmen	48

V. Todesfälle	50
1. Beschreibung der Fälle	50
2. Zusammenfassende Betrachtung zu den Todesfällen	62
VI. Katamnesen	63
1. Die Bedeutung der katamnestischen Erhebungen	63
2. Methodik	63
3. Ergebnisse	67
a. Organische Dauerschäden	68
b. Vorübergehende organische Schäden	70
c. Psychonervöse Störungen	70
d. Vorübergehende psychonervöse Störungen	74
4. Katamnese nach Pneumokokken-Meningitis mit Hirnabscess	75
5. Sichtbare Schäden zur Zeit der Entlassung	75
6. Dauerfolgen insgesamt	82
7. Vergleich zwischen Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitis	82
VII. Beschreibung der angewandten statistischen Verfahren	86
VIII. Mögliche Faktoren, die die Prognose der Pneumokokken-Meningitis beeinflussen (einschließlich der statistischen Auswertung)	88
1. Art der Therapie	88
2. Alter	97
3. Beginn der Therapie	100
4. Auftreten von Krämpfen	102
IX. Schlußbetrachtung	104
Zusammenfassung	104
Literaturverzeichnis	108

I. EINLEITUNG

Die Infektionskrankheiten haben heute infolge der modernen Therapie und der verbesserten hygienischen Verhältnisse als Todesursache in der Pädiatrie an Bedeutung verloren. Neben Unfällen und Neoplasien rückt besonders im frühen Kindesalter die eitrige Meningitis in den Vordergrund der Letalitätsstatistiken. Als eine der schwersten Formen der bakteriellen Hirnhautentzündungen ist die Pneumokokken-Meningitis anzusehen.

II. ALLGEMEINES

1. Häufigkeit der Pneumokokken-Meningitis

Von 1948 bis März 1963 wurden in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik (Direktor: Professor Dr. U.Köttgen) 65 Kinder, die an Pneumokokkenmeningitis (PM) erkrankt waren, stationär behandelt.

Nach der Meningokokkenmeningitis, die ca. 50% aller eitrigen Hirnhautentzündungen ausmachte, lag die PM mit etwa 17,5% an zweiter Stelle in der Häufigkeit.

Ebenso wird sie von Detmold (19), Hüther und Kienitz (43), Külz (60) und Verron (95) eingestuft. Dagegen beobachteten Bergstrand und Mitarbeiter (12) in Stockholm, daß die zweithäufigste eitrige Meningitis durch *Haemophilus influenzae* hervorgerufen wird und die durch *Diplococcus pneumoniae* bedingte erst an dritter Stelle folgt. Dasselbe berichten Kuske (62) - auf Grund einer Literaturzusammenstellung - und Naumann und von Harnack (74) - nach einer Sammelstatistik aus den letzten Jahren. Von amerikanischen Autoren (Haggerty und Ziai (38), Smith (90)) werden die Influenzabazillen als Erreger einer Meningitis an die erste Stelle gesetzt. Die Pneumokokken stehen nach den Meningokokken an dritter Stelle.

Aus der Kinderklinik in Helsinki berichten Kauthio und Rantasalo (48) für 1951 - 1955 über einen auffälligen Rückgang der PM; eine mäßige Zunahme dagegen findet De Matteis (70) für Genua von 1942 - 1954.

Bei den Fällen in der Mainzer Kinderklinik scheint die Häufigkeit von 1948 bis 1962 etwa gleichbleibend zu sein (Abb.1 und 2).

Aus den Graphischen Tafeln (Koller (56)) wurde der Vertrauensbereich für die beobachteten Häufigkeiten abgelesen (3 σ -Grenze, das heißt 99,73% der Fälle liegen in der schraffierten Fläche) und in die Abbildung 2 eingezeichnet.

2. Altersdisposition

Bei Betrachtung der Abbildung 3 fällt die hohe Erkrankungsrate im Säuglingsalter auf (68%). Nach weiterer Aufgliederung der ersten beiden Lebensjahre (Abb.4) wird ersichtlich, daß die meisten Patienten im Alter bis zu einem halben Jahr in die Klinik kamen.

Diese Altersdisposition beschreiben auch Anspach (6), De Matteis (70), Kienitz (49), Külz (60), Ries (84) und Smith (90). Verron (95) sieht den Grund für die Bevorzugung des jungen Säuglingsalters in dem allgemein noch aufgelockerten, wasserreichen Gewebe sowie in der noch geringen Abwehrbereitschaft.

3. Geschlechtsdisposition

Von 65 Kindern mit PM waren 43 Knaben und 22 Mädchen. Würde man annehmen, daß die PM bei beiden Geschlechtern gleich häufig auftritt, dann wären 33 männliche und 33 weibliche Patienten zu erwarten. Man kann aber nicht damit rechnen, daß in einer Stichprobe genau diese Zahlen gefunden werden. Die beobachteten Häufigkeiten werden um diese Werte mehr oder weniger schwanken.

Man kann nun die Hypothese überprüfen, ob die beobachteten Häufigkeiten sich mit einer willkürlich festzusetzenden Wahrscheinlichkeit von den zu erwartenden Häufigkeiten unterscheiden. Dies geschieht mit dem Binomial-Test (siehe S. 86); dabei ist $z = 2,48$. Die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 ist kleiner als 0,01, das heißt, man kann mit großer Sicherheit behaupten, daß im vorliegenden Material mehr Knaben als Mädchen an PM erkrankten.

In der Literatur finden sich über diesen Punkt unterschiedliche Meinungen. Eigler und Mitarbeiter (26), Haggerty und Ziai (38), Koch und Mitarbeiter (54), Külz (60) und Ries (84) berichten über eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Demgegenüber fanden Heim (40) und Kienitz (49) keinerlei Geschlechtsdisposition bei den von ihnen untersuchten Fällen. Leider geben diese letzten beiden Autoren keine absoluten Zahlen an, so daß sie im folgenden nicht berücksichtigt werden können.

Um zu überprüfen, ob die vorliegenden Aussagen der Literatur mit unserem Material vereinbar sind, wurde die Tabelle 1 zusammengestellt.

Abb. 1: Pneumokokken-Meningitis
und Gesamtpatientenzahl 1948 - 1962

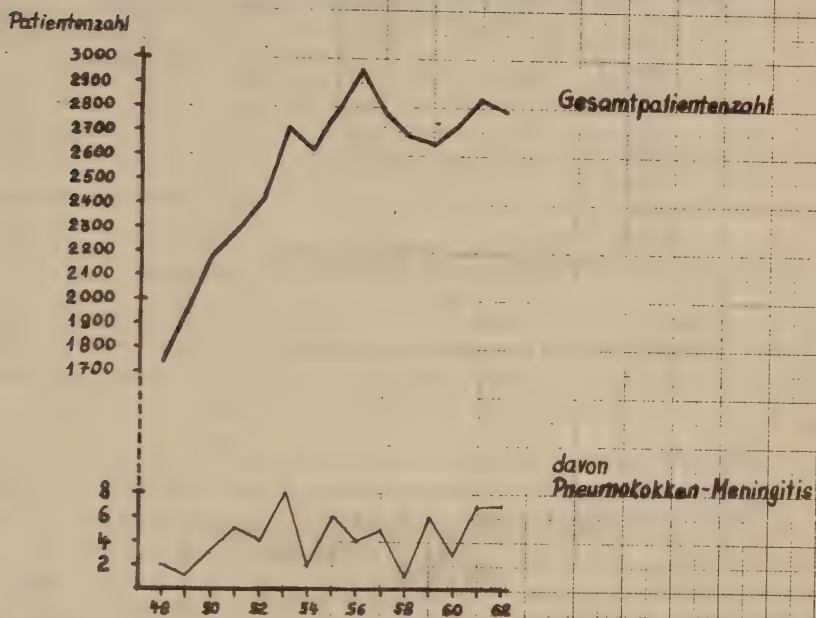


Abb. 2: Pneumokokken-Meningitis in % der
Gesamtpatientenzahl einschließlich
3.6 - Grenze

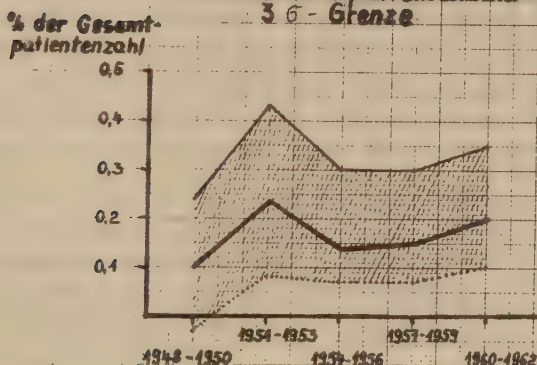


Abb. 3: Pneumokokken-Meningitis
Altersverteilung
65 Fälle

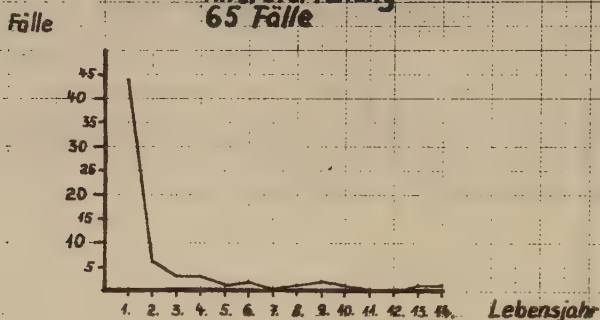


Abb. 4: Pneumokokken-Meningitis
1. und 2. Lebensjahr
50 Fälle

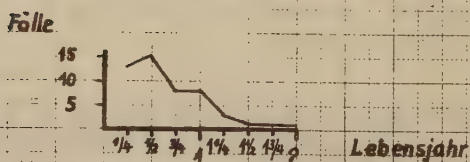


Tabelle 1: Geschlechtsverteilung bei der Pneumokokken-Meningitis

Autor	Anzahl	davon ♂	davon ♀
Eigler und Mitarbeiter (26)	37	29	8
Haggerty und Ziai (38)	20	8	12
Koch und Mitarbeiter (54)	124	79	45
Külz (60)	19	14	5
Ries (84)	111	71	40
in Mainz	65	43	22
insgesamt	376	244	132

Lediglich bei Haggerty und Ziai (38) überwiegen die Mädchen. Da diese Autoren jedoch über eine kleine Anzahl von Fällen berichten, könnte diese Abweichung auf Zufall beruhen. Dies läßt sich durch eine Homogenitätsprüfung beurteilen, die mit der χ^2 -Methode (s. S. 87) durchgeführt wurde.

Es ergibt sich ein χ^2 von 9,12; das zugehörige P_0 ist kleiner als 0,01, das heißt auf Grund des Materials aus der Literatur muß angenommen werden, daß ein Unterschied zwischen den Angaben bei den einzelnen Autoren hinsichtlich Knaben- oder Mädchenwendigkeit der PM besteht. Diese Unterschiede scheinen durch die Angaben von Haggerty und Ziai (38) bedingt zu sein. Berechnet man nämlich aus der Tabelle 1 das χ^2 , nachdem die Zahlen dieser Autoren ausgeschlossen wurden, so ergibt sich ein χ^2 von 3,47. Das zugehörige P_0 ist größer als 0,05, das heißt mit allen jetzt angeführten Zahlen aus der Literatur ist es vereinbar, daß eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts besteht.

Die Zahlen von Haggerty und Ziai (38) weichen als einzige von denen der anderen Autoren ab. Da es sich um ein relativ kleines Kollektiv handelt ($n = 20$) und die Knabenwendigkeit an einem viel größeren Kollektiv mit Sicherheit nachzuweisen ist (s.u.), kann man annehmen, daß die Beobachtung dieser Autoren durch systematische Fehler beeinflusst wurde.

Da die Homogenität der übrigen Angaben der Literatur nachgewiesen ist, kann man diese auch zusammenfassen und an dem zusammengefaßten Material die Hypothese der Knabenwendigkeit überprüfen. Von insgesamt 356 Kindern mit PM waren 236 Knaben. Die Durchführung des Binomial-Tests ergibt $z = 6,09$; das zugehörige P_0 ist kleiner als 10^{-7} . Man kann also

mit außerordentlich hoher Sicherheit behaupten, daß eine Knabenwendigkeit bei PM besteht.

4. Jahreszeitliche Frequenzgipfel

Ein Frequenzgipfel im Winter-Frühjahr, auf welchen Glanzmann (35) hinweist, läßt sich nicht feststellen (Abb.5). Auch Verron (95) berichtet von einer gleichbleibenden Verteilung der Erkrankungen über das Jahr.

Im Gegensatz dazu treten andere Meningitisformen, wie zum Beispiel die Meningokokken- oder Influenzameningitis, gehäuft im Herbst und Winter auf. Die Erklärung liegt vielleicht darin, daß diese Meningitiden hauptsächlich einem Infekt des Nasenrachenraumes folgen. Da bei der PM die otogene Entstehung ebenfalls eine Rolle spielt, werden wohl auch dadurch die jahreszeitlichen Schwankungen ausgeglichen. Gleichfalls keinen jahreszeitlich gebundenen Morbiditätsgipfel zeigt beispielsweise die Coli-Meningitis.

5. Infektionswege

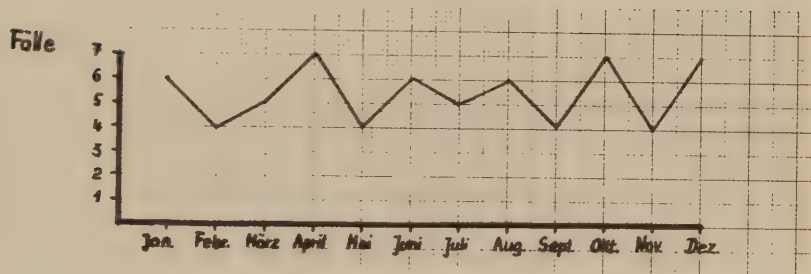
Die Infektion der Hirnhäute kann per continuitatem oder metastatisch entstehen. Zu den ersteren zählen eitrige Erkrankungen in der Nachbarschaft, von wo aus ein direkter Übergriff auf die Meningen stattfinden kann (z.B. Otitis media purulenta, Mastoiditis). Zweitens kann die Infektion von entfernten Entzündungsprozessen auf dem Lymph- oder Blutwege meningealwärts getragen werden (z.B. Pneumonie, Nabelinfektion).

Folgende vermutlich primäre Infektionsherde wurden bei den 65 Kindern, die mit PM in die Klinik kamen, gefunden (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Befund	Anzahl
Infekt des Rachens und der oberen Luftwege	33
Otitis media purulenta	17
Mastoiditis	4
Pneumonie	3
purulente Dyspepsie	2
Osteomyelitis des Felsenbeines	1
Nabelinfektion	1
ohne Befund	4

Abb. 5 Pneumokokken-Meningitis
Jahreszeitliche Verteilung



Ein Drittel der Meningitiden weisen auf eine otogene Entstehung hin. Forbes (31) gibt 25% Otitiden an und Spink und Su (92) 32,7%.

Nach Auffassung von Verron (95) spielen bei der PM fast immer schwere Infektionen der oberen Luftwege eine ursächliche Rolle. Bei uns traten sie 33 mal auf, davon waren bei einem Drittel die Infektionszeichen nur leicht vorhanden. Vermutlich bekommen Kinder mit entsprechender Disposition eine Hirnhautentzündung unabhängig von der Schwere der Vorerkrankung.

6. Pathologie

Die eitrige Leptomeningitis geht mit Abscheidung eines eitrigen oder fibrinös-eitrigen Exsudates zwischen die Hirnhäute einher. Die Meningen erscheinen dadurch, namentlich über den Hirnfurchen, verdickt. Die Ausbreitung des Exsudates ist in den einzelnen Fällen verschieden. Bei der PM sind die weichen Hirnhäute von trübem, gelblich-grünlichem, eitrigem Exsudat durchtränkt, eine einheitliche Eiterhaube bedeckt den vorderen Abschnitt der Konvexität. Ein ähnliches Bild zeigt die Meningokokkenmeningitis. Manchmal ist jedoch das Exsudat nur an einer umschriebenen Stelle der Hirnoberfläche angesammelt, die dem Ausgangspunkt der Meningitis entspricht. Bei der tuberkulösen Hirnhautentzündung sind die Meningen hauptsächlich an der Hirnbasis, insbesondere im Bereich des Chiasma und über der Brücke, eitrig infiltriert. Oft erstreckt sich die Meningitis über die gesamte Oberfläche des Gehirns, und das Rückenmark wird von Exsudat wie von einem Mantel umhüllt.

Die Zusammensetzung des Exsudates ist jeweils für bestimmte Erreger kennzeichnend. Das durch Pneumokokken hervorgerufene ist reich an Fibrin; gelblich-grünliche Eiterstraßen laufen in Form von Begleitstreifen an den pialen Venen entlang. Histologisch findet man massenhaft Pneumokokken in den Lymphscheiden der Gefäße. Auch die Wände der Arterien in den Leptomeningen werden von außen her geschädigt, so daß es zu entzündlicher Infiltration und reaktiver Intimawucherung kommen kann. In der Dura mater finden sich bei der PM meist zahlreiche Blutungen (Hamperl (39)).

7. Verschiedene Verlaufsformen der PM

Der Beginn der PM pflegt akut und hochfieberhaft zu sein. Die Reflexe sind gesteigert, es besteht eine allgemeine Hyperästhesie. Frühzeitig kommt es zu einer Bewußtseinstörung, die oft in Sopor oder auch tiefe Bewußtlosigkeit

übergeht. Als Zeichen des intrakraniellen Drucks tritt in vielen Fällen unstillbares Erbrechen auf, und es können sich Lähmungen von Gehirnnerven oder Hemiplegien einstellen. Das Kernig'sche Zeichen ist in den meisten Fällen positiv, ebenso das Brudzinski'sche Nackenphänomen.

Bei Säuglingen gibt die gespannte und vorgewölbte Fontanelle einen Hinweis auf die Erkrankung. Eine Bewußtseinstörung, die abwechselt mit hochgradiger Reizbarkeit, zeitweise heftiges Aufschreien und ein in die Ferne verlорener Blick müssen den Verdacht auf eine Meningitis erwecken.

Oft kann erst eine Lumbalpunktion die Diagnose klären. Es wird meist ein trüber Liquor unter erhöhtem Druck gewonnen, in dem sich Pneumokokken nachweisen lassen. Es findet sich fast immer eine hohe Pleocytose. Der Zucker- gehalt ist normal oder herabgesetzt, der Eiweißgehalt hingegen erhöht.

Bei chronisch-rezidivierendem Verlauf wird der vorher bereits klare und sterile Liquor wieder trübe, eitrig und bakterienhaltig.

Nach Glanzmann (35) kann man vier verschiedene Verlaufsformen der PM unterscheiden:

1. eine apoplektiforme Form, welche ziemlich stürmisch unter eklamptischen Konvulsionen verläuft und in wenigen Stunden zum Tode führen kann. Die Trübung des Liquors wird fast ausschließlich durch massenhaft Pneumokokken hervorgerufen, während die Zelluläre Abwehr gänzlich darniederliegt.
2. die akute Form.
3. die subakute, rezidivierende Form.
4. eine schleichende Form.

Die drei letzten Formen lassen sich heute in den meisten Fällen therapeutisch beherrschen; nicht immer beeinflussen dagegen läßt sich der foudroyante Verlauf der ersten Form.

Im folgenden seien einige Anamnesen wiedergegeben, um zu zeigen, wie unterschiedlich die Meningitis bei Kindern beginnen kann und wie schwierig daher, besonders im Säuglingsalter, eine Frühdiagnose ist.

Beispiel 1:

KG 2428/55, Alfred Sch., 11 Monate

Anamnese: Drei Wochen vor Aufnahme in die Klinik auffallend starke Unruhe, die sich am nächsten Tag wieder gegeben hat. Zehn Tage vor der Einweisung erneut starke Unruhe und Erbrechen, am folgenden Tag wieder ge-

bessert. Nach fünf Tagen erneut plötzlich auftretende Unruhe, Erbrechen und Fieber um 39⁰. Am Tag der Einweisung Auftreten von Nackensteifigkeit und schrillum Schreien.

Einweisungsdiagnose: Verdacht auf Meningitis.

Aufnahmebefund: Meningitische Zeichen positiv, sehr starke Berührungsempfindlichkeit, motorische Unruhe, große Fontanelle vorgewölbt. L.P. 5896/3 Zellen.

Nebenbesund: beide Mastoide druckschmerzhaft.

Beispiel 2:

KG 1293/62, Wolfgang Sch., 9 Monate

Anamnese: In der Nacht vor der Aufnahme in die Klinik sehr unruhig, 40⁰ Fieber, am folgenden Tag 40,7⁰.

Einweisungsdiagnose: z.B. unklares hohes Fieber.

Aufnahmebefund: Deutlich beeinträchtigter Allgemeinzustand, Benommenheit, Nackensteifigkeit, Berührungsempfindlichkeit. L.P. 25 600/3 Zellen.

Beispiel 3:

KG 2175/61, Helmut O., 2 Jahre 10 Monate

Anamnese: 14 Tage vor Aufnahme in die Klinik Otitis media purulenta acuta. In den letzten drei Tagen vor der Einweisung häufiges Erbrechen, Mattigkeit, Teilnahmslosigkeit, Fieber um 38⁰.

Einweisungsdiagnose: z.B. unstillbares Erbrechen.

Aufnahmebefund: Erheblich beeinträchtigter Allgemeinzustand, matt und teilnahmslos, verlangsamte Reaktion, deutlich positive meningitische Zeichen. L.P. 34 560/3 Zellen.

Nebenbefund: Otitis media beiderseits.

Beispiel 4:

KG 2450/58, Mieke K., 1 Woche

Anamnese: Am Tag vor der Aufnahme in die Klinik Teilnahmslosigkeit, Nahrungsverweigerung, Schreien bei jeglicher Berührung, Erbrechen, Fieber 38,8⁰. Nachts: einmal leichtes Krampfen mit Verdrehen der Augen nach oben.

Einweisungsdiagnose: Fieberhafter Infekt, Verdacht auf Meningitis.

Aufnahmebefund: Deutlicher Meningismus, gespannte und weit vorgewölbte Fontanelle, weites Zurücklegen des Kopfes beim Schreien.

L.P. 140/3 Zellen SOP 12 912/3 Zellen

Nebenbefund: Nabelinfektion.

Beispiel 5:

KG 54/56, Roswitha H., 3 1/2 Monate

Anamnese: Vier Tage vor der Einweisung in die Klinik Fieber um 39⁰, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Berührungsempfindlichkeit. In den folgenden Tagen macht sich das Kind des öfteren steif und schreit viel. Am Aufnahmetag zweimal ein einstündiger Krampfanfall.

Einweisungsdiagnose: Krämpfe, Status febrilis, Pneumonie?

Aufnahmebefund: Bewußtlos, reaktionslos, oberflächliche Atmung, Fontanelle gespannt. Schon bald nach der Aufnahme klonisches Krampfen, besonders links. L.P. 8 500/3 Zellen.

Nebenbefund: Konfluierende Bronchopneumonie des rechten Oberlappens.

8. Krampfhäufigkeit

Die PM ist eine der Formen der eitrigen Hirnhautentzündungen, die in erhöhtem Maße mit Krampferscheinungen einhergehen. Ähnlich wie die Coli-Meningitis zeichnet sie sich durch eine hohe Krampffrequenz (50 - 80%) im ganzen Kindesalter, insbesondere im Säuglingsalter, aus. Im Gegensatz dazu weisen Meningokokken- und Influenzamenigitiden in allen Altersstufen eine niedrigere Krampfhäufigkeit auf (30%), die Krämpfe treten hier größtenteils bei Kindern jenseits des ersten Lebensjahres auf (Hüther und Kienitz (43), Külz (60)).

Von den 65 Kindern, die in der Mainzer Kinderklinik behandelt wurden, hatten 30 im akuten Stadium ihrer Erkrankung Krampfanfälle. Säuglinge in den ersten Lebensmonaten waren besonders davon betroffen, wie aus nachstehender Tabelle 3 zu entnehmen ist.

Tabelle 3: Altersabhängige Verteilung der Krampfhäufigkeit bei 65 Kindern mit Pneumokokken-Meningitis

Alter	Krampffrequenz
1. Lebenshalbjahr	20 von 28
2. Lebenshalbjahr	8 von 16
3. Lebenshalbjahr	2 von 4
älter	keines von 17

An diesem Zahlenmaterial wurde die Hypothese überprüft, ob Säuglinge eine höhere Krampffrequenz aufweisen als Kinder jenseits des ersten Lebensjahres. Nach der χ^2 -Probe im Vierfelderschema errechnet sich $\chi^2 = 14,64$ ($P_0 < 0,0005$), das heißt, daß bei Kindern unter einem Jahr, die in der Mainzer Kinderklinik wegen PM behandelt wurden, Krämpfe signifikant häufiger auftreten als bei älteren.

Tabelle 4:

	mit Krämpfen	ohne Krämpfe	
< 1 J.	28	16	44
> 1 J.	2	19	21
	30	35	65

$$\chi^2 = 14,64$$

$$P_0 < 0,0005$$

Das exzessive Wachstum des Säuglingsgehirns geht mit gesteigertem Stoffwechsel und einer erhöhten Blutfülle einher, wodurch sich nach Litvay (67) die verstärkte Neigung zu Krämpfen erklärt. Müller (72) errechnete anhand seines Krankenguts, daß die relative Häufigkeit von Krampfanfällen bei Kindern mit eitriger Meningitis signifikant höher ist als bei Erwachsenen mit dieser Erkrankung. Da die Letalität und die Schwere der Erkrankung bei Erwachsenen und Kindern gleich waren, schließt Müller (72) auf eine besondere Krampfbereitschaft der Kinder und insbesondere der Säuglinge mit eitri-

ger Meningitis. Er sieht die Erklärung darin, daß das komplizierte Reglersystem der cerebralen Erregbarkeit beim Säugling und Kleinkind noch nicht voll ausdifferenziert ist.

III. ANTIBIOTISCHER ANTAGONISMUS

1. Bakterioskopische Diagnose

Die verschiedenen Typen der eitrigen Meningitis lassen sich allein nach dem klinischen Bild nicht unterscheiden. Neben den allgemeinen meningitischen Symptomen gibt es zwar einige charakteristische Zeichen, wie beispielsweise der Herpes labialis oder die petechialen Hautblutungen, die für eine Meningokokken-Meningitis sprechen; da jedoch solche Blutungen auch bei der PM auftreten können (Kienitz (49)), darf man Hautblutungen und Meningokokken-Meningitis nicht ohne weiteres gleichsetzen. Der schleichende Beginn einer eitrigen Hirnhautentzündung bei Neugeborenen deutet auf eine Coli-Meningitis hin; Krämpfe und Sopor oder tiefe Bewußtlosigkeit finden sich besonders häufig bei der PM.

Wenn solche Zeichen ausgeprägt sind, könnte man eventuell nach dem klinischen Bild eine Verdachtsdiagnose stellen, aber darauf verlassen darf man sich niemals, denn das Krankheitsbild der Meningitis zwingt zu sofortigem Handeln; nur eine möglichst früh einsetzende Behandlung vermag die Letalität und die Zahl der Defektheilungen zu verringern. Der Therapieerfolg steht in erster Linie im Zusammenhang mit einer genauen ätiologischen Diagnose. Aus diesem Grunde ist vor jedem Beginn der antibiotischen Therapie eine bakteriologische Liquoruntersuchung unerlässlich, um das Antibioticum auf die Empfindlichkeit des betreffenden Erregers abzustimmen (Friederiszick (32)).

Das Ergebnis der kulturellen Untersuchung läßt aber mindestens 24 Stunden auf sich warten. Es muß daher im Anschluß an die erste Lumbalpunktion eine Methylenblau- und gleichzeitig eine GRAM-Färbung des Liquorausstriches angefertigt werden.

Bei der PM wird in der größten Anzahl der Fälle die Diagnose auf diese Weise zu stellen sein. In der Mainzer Kinderklinik konnten nur 10% nicht sicher erkannt werden. Andererseits blieb die bakteriologische Kultur in 15 Fällen steril, in denen bakterioskopisch Pneumokokken diagnostiziert worden waren. Im Ausstrich finden sich grampositive Kokken in Diploform; charakteristisch ist

die Kerzenflammen- oder Lanzettform und die Kapselbildung, jedoch sind diese beiden letzten Merkmale keineswegs konstant vorhanden. Eine Verwechslung mit Streptokokken ist möglich. Auch die grampositiven Staphylokokken können in ungünstigen Fällen nicht von den Pneumokokken abgegrenzt werden. Daher kann die bakterioskopische Diagnostik manchmal nur einen Hinweis geben und nicht in allen Fällen ein wirklich sicheres Urteil ermöglichen. Auf die kulturelle Erregerzüchtung sollte niemals verzichtet werden. Sie ist zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose unentbehrlich und kann den Anlaß für einen erforderlichen Therapiewechsel geben (Naumann und von Harnack (74), Rossi (86), Walter und Heilmeyer (97)).

2. Überbrückungstherapie

Wenn auf Grund des mikroskopischen Bildes eindeutig Pneumokokken diagnostiziert werden, sollte mit dem Einsetzen der Penicillin-Therapie keinen Augenblick gezögert werden, da bislang alle Pneumokokken voll penicillinempfindlich sind.

Kann jedoch ein Erreger nicht mit Sicherheit erkannt werden, ist es wegen eines möglichen antibiotischen Antagonismus ratsam, bis zur sicheren bakteriologischen Diagnose nur das Breitband-Antibioticum Chloramphenicol zu verabreichen. Kagan und Felix-Balkcom (47) erreichten bereits fünf Minuten nach i.v.-Injektion von 15-20 mg/kg hohe Blutspiegel. In den Liquor geht dieses Antibioticum schnell und gut über (Kuschinsky (61), Walter und Heilmeyer (97)). Es ist also zur Behandlung eines so akuten Krankheitsfalles, wie es die eitrige Hirnhautentzündung darstellt, gut geeignet.

Parker und Mitarbeiter (78) behandelten 111 Patienten mit einer eitrigen Meningitis (verschiedene Erregertypen) mit Chloramphenicol allein (75-125 mg/kg/Tag); zu Beginn i.v., um schnell eine hohe Konzentration dieses Antibiotikums in Blut und Liquor zu erreichen, und dann per os. Es starben nur acht Patienten (7,2%). Die Autoren folgern aber daraus nicht, daß die Wirksamkeit des Chloramphenicols der Sulfonamid-Therapie bei der Meningokokken-Meningitis oder der "maximalen" Penicillin-Therapie bei der PM gleichzusetzen ist. Chloramphenicol hat den Vorteil, daß mit ihm sofort eine wirksame Therapie einsetzen kann, denn es hemmt bei früh genug einsetzender Behandlung das Wachstum der häufigsten Erreger, und es versagt, wie auch andere Antibiotica, wenn mit der Therapie zu spät begonnen wird. Chloramphenicol sollte aber nicht als Ersatz für eine schnelle klinische und bakteriologische Diagnose verwendet werden.

Viele Autoren empfehlen zwei oder mehr Antibiotica in der anfänglichen Behandlungphase, um die drei häufigsten Erreger einer eitrigen Meningitis (Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae) in ihrem Wachstum hemmen zu können. Da es ein einzelnes Antibioticum, das auf alle drei Keimarten optimal wirkt, nicht gebe, schlagen diese Autoren vor, sofort nach der ersten Lumbalpunktion eine Kombination von Penicillin, Chloramphenicol und einem Sulfonamid zu verabreichen (Alexander (3), Charles und Pryles (18), Etteldorf (27), Forbes (31), Haggerty und Ziai (38), Koch und Mitarbeiter (54)).

Besteht allerdings Verdacht, daß andere Mikroorganismen in Frage kommen (z.B. bei Neugeborenen, bei Kindern mit einem angeborenen Defekt des Zentralnervensystems oder bei Patienten nach einer neurochirurgischen Operation), sind diese Antibiotica in ihrer Wirkungsbreite wahrscheinlich unzureichend.

Die Kombinationstherapie muß bis zum Vorliegen des bakteriologischen Ergebnisses und, wenn nötig, einer Resistenzbestimmung fortgeführt werden, um dann das günstigste Antibioticum allein einzusetzen, zum Beispiel Penicillin bei Pneumokokkenmeningitis.

3. Kombination von Antibiotica

Die Kombination von Antibiotica kann verschiedene Vorteile haben: Die Nebenwirkungen sind geringer, weil jede Substanz in einer kleineren Dosis gegeben werden kann. Häufig ist es dadurch möglich, die Resistenzentwicklung der Erreger zu verringern oder zu vermeiden. Manchmal kann aber auch das eine Antibioticum die Wirkung des anderen wesentlich verstärken. Weiterhin ist eine Kombinationsbehandlung angezeigt, wenn eine Mischinfektion vorliegt und jede Keimart auf ein anderes Antibioticum anspricht. Voraussetzung für eine solche Therapie ist, daß der Bakterienstamm gegenüber allen Komponenten empfindlich ist und diese einen verschiedenen Wirkungsmechanismus haben, das heißt die Erreger von mehreren Seiten gleichzeitig angegriffen werden, und daß jede der Komponenten einen wirksamen Blut- und Liquorspiegel erzeugt (Dowling (21), Kuschinsky (61)).

Aber die oben angeführten Autoren betonen, daß sie nicht aus diesen Gründen die Kombination von mehreren Antibiotica in der Therapie einer eitrigen Meningitis bevorzugen. Sie wollen nur die größtmögliche Sicherheit in der Behandlung einer Krankheit erreichen, bei der bereits vor dem Vorliegen des kulturellen Untersuchungsergebnisses die Vernichtung der Mikroorganismen von höchster Wichtigkeit und Dringlichkeit ist.

Jawetz und Mitarbeiter (44, 45) haben nachgewiesen, daß zwischen Penicillin und Chloramphenicol ein Antagonismus besteht. Es würde also gerade in der Anfangsphase der Behandlung die Wirkung des Therapeutikums abgeschwächt werden.

Ganz allgemein kann durch Hinzufügen eines zweiten Antibiotikums in der Therapie die Wirkung erhöht, nicht beeinflusst oder vermindert werden. Gestiegene Wirkung kann Addition oder Synergismus (Potenzierung) sein. Erstes ist meist ohne Bedeutung, da es sich oft durch Erhöhung der Dosis des einen Mittels auch erreichen läßt; wichtig ist es nur in den Fällen, in denen das Ausmaß der Nebenwirkungen auf diese Weise verringert werden kann. Beim Synergismus wird die Wirkung der einzelnen Komponenten erheblich übertroffen. Ein überzeugendes klinisches Beispiel ist die kombinierte Therapie der subakuten Endokarditis mit Penicillin und Streptomycin. Ein Antagonismus liegt dann vor, wenn die erste Wirkung durch eine zweite Substanz vermindert oder ganz aufgehoben wird (Knothe (52), Parker und Mitarbeiter (78)).

4. Einteilung der Antibiotica

Jawetz (44) teilte die Antibiotica in zwei große Gruppen ein, und zwar in solche, die überwiegend bactericid und solche, die nur bakteriostatisch wirksam sind. Also Penicillin, Streptomycin, Bacitracin und Neomycin auf der einen Seite und Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Chloramphenicol und Erythromycin auf der anderen. Da auch die Sulfonamide bakteriostatisch wirken, rechnet sie Jawetz (44) zur zweiten Gruppe gehörig. Doch erscheint es wohl angebrachter, sie gesondert in eine Gruppe zusammen mit PAS, Isoniacid und Thiosemicarbazonen einzureihen, wie es Rossi (86) getan hat.

Die Kombinationsmöglichkeiten sowie der Antagonismus können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Tabelle 5: Synergismus und Antagonismus bei der Kombination von Antibiotica

Gruppe A (bactericid)	Penicillin, Streptomycin, Bacitracin, Neomycin
Gruppe B (bakteriostatisch)	Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Chloramphenicol, Erythromycin
Gruppe C	Sulfonamide, PAS, Isoniacid, Thiosemicarbazone

- A + A = synergistische oder additionelle Wirkung, niemals antagonistisch
- B + B = weder synergistisch noch antagonistisch
- A + B = antagonistisch bei auf A empfindlichen Erregern, eventuell synergistisch bei auf A resistenten Erregern und indifferent bei auf B empfindlichen Erregern.
- A + C =
B + C = eventuell synergistische Wirkung

5. Experimentelle Prüfung des Antagonismus (nach Literaturangaben)

a. In vitro:

Diese Überlegungen (Tabelle 5) finden in in-vitro-Versuchen ihre Bestätigung. Es läßt sich an zahlreichen Beispielen zeigen, daß bakteriostatisch wirkende Stoffe dann, wenn sie mit bactericiden Körpern zusammengegeben werden, letztere in ihrer abtötenden Wirkung abschwächen oder ganz aufheben.

Jawetz (44) untersuchte den Effekt von Penicillin allein und in Kombination mit anderen Antibiotica bei einem *Streptococcus faecalis*-Stamm. Wenn die Erreger einer optimalen Penicillin-Konzentration allein ausgesetzt wurden, konnte immer noch ein Teil der Bakterien überleben und sich weiterteilen. Wurde Streptomycin hinzugefügt, starben alle Mikroorganismen ab (Synergismus). Durch Zugabe von Chloramphenicol (zu dieser optimalen Penicillin-Konzentration) war die bactericide Kraft stark abgeschwächt und nach 24 Stunden überlebten mehr Bakterien als in dem Versuch mit Penicillin allein (Antagonismus).

Klein (51) nahm für einen Versuch Mikroorganismen, die sowohl gegen Penicillin als auch Oxytetracyclin empfindlich waren. Penicillin allein in entsprechender Konzentration bewirkte ein schnelles Absterben der Erreger, also Bactericidie. Das Oxytetracyclin allein verhinderte die Vermehrung der sensiblen Keime, bewirkte also Bakteriostase. Ein Kombination beider Antibiotica verhielt sich, als sei nur das Oxytetracyclin wirksam, die bactericide Kraft des Penicillins schien völlig unterdrückt zu sein.

Die Erklärung für eine solche antagonistische Wirkung ist folgende: das Penicillin entfaltet seine bactericide Wirkung nur auf Erreger, die sich in der Teilungsphase befinden. Das bakteriostatische Mittel, nämlich das Oxytetracyclin, zwingt die Keime dagegen sofort in die Ruhephase. Die gleichzeitige Verab-

reichung beider Mittel führt so zur Ausschaltung der bactericiden Wirkung des Penicillins.

b. Tierversuche:

Auch in Tierversuchen wurde dieser antibiotische Antagonismus untersucht. Jawetz und Mitarbeiter (45) setzten bei Mäusen experimentell Streptokokkeninfektionen und behandelten sie mit Penicillin und Chloramphenicol allein oder kombiniert. Wenn beide Antibiotica gleichzeitig verabreicht wurden, starben die meisten Tiere. Der Antagonismus (gemessen an der Todesrate) war abhängig vom Verhältnis der Dosen zueinander. Wenn Penicillin in großem Überschuß vorhanden war, ließ sich dieses Phänomen nicht nachweisen. Antagonistisch wirkte Chloramphenicol nur in Konzentrationen, die selbst bakteriostatisch wirksam waren und nur, wenn es vor oder gleichzeitig mit dem Penicillin die Mikroorganismen erreichte.

Ahern und Mitarbeiter (1), die ebenfalls Mäuse mit hämolytischen Streptokokken infizierten und ihnen entweder Penicillin allein oder Penicillin kombiniert mit Chloramphenicol verabreichten, wiesen nach, daß der von Jawetz und Mitarbeitern (45) beobachtete Antagonismus nur auftritt, wenn die Tiere von jedem Antibioticum eine einzelne Dosis erhielten, dagegen nicht, wenn die wirksamen Blutspiegel über einige Tage aufrechterhalten wurden.

Auch zwischen dem bakteriostatisch wirksamen Chlor- bzw. Oxytetracyclin und Penicillin ist ein Antagonismus nachweisbar. Speck und Mitarbeiter (91) setzten bei Mäusen experimentell Infektionen mit hämolytischen Streptokokken bzw. Klebsiellen. Sie konnten beobachten, daß die Mäuse, die mit Penicillin und Chlor- bzw. Oxytetracyclin behandelt wurden, eine höhere Letalität aufwiesen als diejenige Gruppe, die Penicillin allein erhielt. Bei hohen Dosen Chlor- oder auch Oxytetracyclin, die schon für sich allein eine Heilung bewirkt hätten, war der Antagonismus weniger auffällig. Weiterhin war dieses Phänomen nur nachweisbar, wenn beide Antibiotica gleichzeitig verabreicht wurden. Lagen zwischen der Penicillingabe und der Chlor- oder Oxytetracyclingabe 30 Minuten oder mehr, konnte keine antagonistische Wirkung festgestellt werden. Im Gegensatz dazu ließ sich eine solche bei Penicillin und Chloramphenicol noch bei einem Zeitabstand von einer Stunde nachweisen (Jawetz und Mitarbeiter (45)). Wenn die Antibioticaspiegel über mehrere Tage aufrechterhalten wurden, ließ sich selten ein Antagonismus zwischen Penicillin und Chlor- oder Oxytetracyclin beobachten.

Ergänzend hierzu unternahmen Dowling und Mitarbeiter (23) bei Mäusen mit experimentellen Pneumokokkeninfektionen 112 Versuche mit abgestuften Dosen von Penicillin und Chlortetracyclin. Wenn Penicillin in einer sehr viel höheren Konzentration als das Chlortetracyclin vorlag, war der Antagonismus in 33% der Fälle sichtbar. Wenn jedoch das Penicillin in einer dem Chlortetracyclin vergleichbaren Konzentration vorhanden war (d.h. jedes Antibioticum hätte allein eine Heilung bewirkt), konnte nur in 5,6% ein Antagonismus nachgewiesen werden.

c. Klinische Untersuchungen:

Klinisch wurden diese experimentellen Ergebnisse von verschiedenen Seiten einer Prüfung unterzogen.

Strom (93) behandelte drei Gruppen von je 105 scharlachkranken Patienten mit Penicillin bzw. Chloramphenicol allein und mit beiden Antibiotica kombiniert (in gleicher Dosis wie bei Einzelanwendung). Er wählte die Antibiotica-Konzentrationen absichtlich niedrig, um festzustellen, ob ein Antagonismus auftreten würde oder nicht. Dabei ergab sich folgendes: Im klinischen Krankheitsverlauf, in der Zahl der Komplikationen und der Schnelligkeit, mit der die hämolytischen Streptokokken aus dem Nasenrachenraum verschwanden, ließ sich zwischen den drei Gruppen kein Unterschied feststellen. Jedoch nach Absetzen der Behandlung wurden bei den Patienten, denen Penicillin und Chloramphenicol kombiniert verabreicht worden war, schneller und in größerer Zahl Streptokokken im Rachen wiedergefunden als bei solchen Patienten, die die gleiche Dosis Penicillin allein erhalten hatten.

Strom (93) zieht daraus den Schluß, daß es besonders dann (oder nur dann) zu einem Antagonismus kommt, wenn die Konzentration des einen oder beider Mittel in der Nähe oder unterhalb der minimalen Hemmdosis liegt.

Auch Dowling (22) betont, daß, um einen ausreichenden Effekt zu erzielen, bei einer Kombinationstherapie beide Komponenten in Konzentrationen vorhanden sein müssen, von der jede für sich allein eine volle Wirkung verspricht.

Walker (96) testete Patienten mit einer Streptokokken-Pharyngitis ebenfalls mit Penicillin und Chloramphenicol kombiniert. Durch Hinzufügen des zweiten Antibioticums wurde (unter den gewählten Bedingungen) weder auf die Dauer des Fiebers oder der anderen Symptome noch auf die Rezidivhäufigkeit eingewirkt.

Ahern und Kirby (2) behandelten 50 Patienten mit einer Pneumokokken-

Pneumonie, die eine Hälfte mit Penicillin allein und die andere mit Penicillin plus Chlortetracyclin. Sie beobachteten, daß der Antagonismus hauptsächlich während der ersten Stunden der antibiotischen Wirksamkeit besteht und klinisch nur von Wichtigkeit ist, wenn die Heilung davon abhängt, daß die Bakterien so schnell wie möglich unschädlich gemacht werden. Dieses ist aber gerade bei der eitrigen Meningitis erforderlich. Bei Infektionen in anderen Körperteilen, wo die Phagocytose wirksamer ist als im Subarachnoidalraum, ist die sofortige Abtötung der Bakterien durch das Antibioticum nicht derartig bedeutungsvoll, da die Kombination trotz der anfänglichen antagonistischen Wirkung später eine fortschreitende bactericide Wirkung veranlaßt.

Nach Dowling (21) ist nichts dagegen einzuwenden, wenn unter gewissen Bedingungen eine kombinierte Therapie eingeleitet wird: das heißt bei Patienten, die eine sofortige Behandlung benötigen und bei denen die klinische Diagnose einer Infektion sicher ist, und wenn die ausgewählten Antibiotica die vermutlichen Erreger, die diese Infektion verursachen, treffen. Die Möglichkeit eines antibiotischen Antagonismus sollte dabei allerdings nie außer acht gelassen werden. Die Kombination eines bakteriostatischen mit einem bactericiden Antibioticum sollte jedoch niemals bei einer Meningitis oder bei anderen Krankheitszuständen angewendet werden, bei welchen die Diffusion zum eigentlichen Ort der Entzündung so gering ist.

So betrug die Letalität bei Patienten mit PM, die Lepper und Dowling (63) mit Penicillin (1 Mill.IE/kg/Tag) und Chlortetracyclin (50 - 100 mg/kg/Tag) kombiniert behandelten, 79% gegenüber 30% bei denen, die Penicillin allein und in der gleichen Dosis erhalten hatten. Diese ungünstige Beeinflussung des Krankheitsverlaufes scheint dadurch zustande zu kommen, daß das Chlortetracyclin die frühzeitige Wirkung des Penicillins und damit die schnelle Sanierung des Liquors behindert. Lepper und Dowling (63) sehen einen anderen Grund in dem Ergebnis dieser Behandlungsreihe. Sie beschreiben drei Fälle von PM, die mit Chlortetracyclin allein erfolgreich behandelt werden konnten und nehmen an, daß der Antagonismus zwischen Penicillin und Chlortetracyclin gegenseitig ist. Speck und Mitarbeiter (91) betonen jedoch, daß er nur unilateral ist, das heißt, daß nur das Chlortetracyclin antagonistisch gegen das Penicillin wirken kann.

Auch für Penicillin und Chloramphenicol lehnt Alexander (4) diese Auffassung ab. Ihrer Meinung nach übt das Penicillin gegen Chloramphenicol keine Wirkung aus, was auch von Jawetz und Mitarbeitern (45) hervorgehoben wird. Sie bestätigt aber - mit Einschränkung - die Tierversuche von

Dowling und Mitarbeitern (23). Wenn Penicillin und Chloramphenicol in Konzentrationen vorliegen, die auch allein ausreichend wirksam wären, kann kein Antagonismus nachgewiesen werden. Wenn jedoch im Verhältnis zum Penicillin nur eine begrenzte Konzentration an Chloramphenicol vorhanden ist, wird die anfängliche baktericide Wirksamkeit des Penicillins zwar verzögert, aber die endgültige Sterilisierung des Liquors nicht verhindert. Sie empfiehlt daher, bei der Kombinationsbehandlung das Penicillin erst ein bis zwei Stunden allein wirken zu lassen, da es dann unmöglich sei, einen Antagonismus zwischen den Komponenten überhaupt nachzuweisen.

Ahern und Kirby (2), Etteldorf (27), Finland und Mitarbeiter (29) sowie Haggerty und Ziai (38) haben mit der anfänglichen, gleichzeitigen Anwendung von Penicillin und Chloramphenicol keine nachteiligen Ergebnisse erzielt und halten den antibiotischen Antagonismus in vivo für unwahrscheinlich. Selbst für den Fall, daß er aufträte, würde die hohe Konzentration des einen der beiden Antibiotica genügen, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erreichen.

Dowling (21) weist darauf hin, daß unmöglich vorauszusagen ist, wie der Erfolg bei der Anwendung zweier Antibiotica sein wird, die mutmaßlich antagonistisch wirken. Die jeweilige Konzentration der beiden Mittel, die den Infektionsort erreicht, das Mengenverhältnis, in dem sie dort zueinander stehen, und die Empfindlichkeit oder Resistenz der betreffenden Mikroorganismen ist ein komplexes Geschehen, das sich von Fall zu Fall unterscheidet.

Zusammengefaßt gibt es vier Faktoren, die in der Therapie mit kombinierten Antibiotica zu beachten sind (Dowling (22)):

1. Die einzelnen Antibiotica, die zusammen angewendet werden sollen (in Hinsicht auf Wirkungsspektrum, Wirkungsmechanismus und Dauer bis zum Wirkungseintritt).
2. Die Tatsache, ob die in Frage kommenden Antibiotica überwiegend baktericid oder bakteriostatisch wirksam sind.
3. Das Verhältnis der Dosis beider Antibiotica zueinander.
4. Der Zeitpunkt, zu dem die Therapie mit dem einen Antibioticum im Verhältnis zum anderen einsetzt.

6. Anwendung der kombinierten Therapie

Die Erfahrungen, die in der Mainzer Kinderklinik mit der Kombination von Chloramphenicol und Penicillin im Anfangsstadium der Behandlung einer PM gemacht wurden, sind ungünstig.

20 Kinder erhielten hochdosiertes Penicillin allein (1 Mill.IE/kg) und 10 Kinder zusätzlich Chloramphenicol (50-150 mg/kg). Während in der ersten Gruppe kein Todesfall zu verzeichnen war, betrug die Letalität bei den kombiniert behandelten Kindern drei von zehn.

Bei den Patienten, die Penicillin allein erhalten hatten, sank die Pleocytose durchschnittlich innerhalb von 10-14 Tagen bis auf 50/3 Zellen oder tiefer, dagegen nur bei zwei von sieben überlebenden Kindern, die kombiniert behandelt worden waren. In den übrigen fünf Fällen verringerte sich die Liquorzellzahl größtenteils langsamer, um dann - meist nach Absetzen der Antibiotica bzw. Verringerung der Dosis - erneut wieder anzusteigen.

Als Beispiel für die kombinierte Therapie mögen folgende zwei Fälle dienen:

Fall 1:

KG 510/62, Barbara E., 7 Monate (Abb.6)

Das Kind kam bewußtlos mit meningitischen Zeichen und tonisch-klonischen Zuckungen zur Aufnahme.

Liquor: 1730/3 Zellen, 400 mg% Eiweiß.

Therapie: 600 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin i.v. für zwei Tage, dann zwei Tage i.m. 1,1 bzw. 1,2 Mill.IE/kg, anschließend bis zum 8.Krankheitstag 440 000 IE/kg. Zusätzlich bis zum 10.Tag 50 mg/kg/Tag Chloramphenicol, am 11.Tag Reduzierung der Dosis auf 25 mg/kg/Tag.

Verlauf: Das Mädchen blieb die ersten vier Tage bewußtlos und krampfte vier- bis achtmal täglich. Langsame Besserung des Allgemeinbefindens vom 10.Tag an. In der dritten Woche Rezidiv mit meningitischen Zeichen und geringgradiger Pleocytose. Nach eintägiger Applikation von 1 Mill.IE/kg und zwei weiteren Tagen von je 440 000 IE/kg Penicillin i.v. Absinken der Zellzahl auf 12/3. Absetzen des Chloramphenicols am 43.Tag. Daraufhin erneutes Ansteigen der Zellzahl auf 2752/3, Meningismus. Besserung des Zustandes nach i.v.-Dauerinfusion von 440 000 IE/kg für einen Tag, je 880 000 IE/kg für zwei Tage und abschließend noch einmal für einen Tag 440 000 IE/kg Penicillin sowie 50 mg/kg/Tag Chloramphenicol für drei Tage und für weitere 12 Tage nach Herabsetzen der Dosis auf 25 mg/kg.

Bei der Entlassung am 101.Tag statisch und geistig retardiert.

Fall 2:

KG 1442/61, Stephan D., 20 Tage (Abb.7)

Das Kind kam mit starker Berührungsempfindlichkeit, jedoch ohne Meningismus zur Aufnahme.

Liquor: 148 240/3 Zellen, 130 mg% Eiweiß.

Therapie: 1 Mill. IE/kg/Tag Kristall-Penicillin i. m. für acht Tage kombiniert mit 50 mg/kg/Tag Chloramphenicol für 20 Tage. Ab 8. Tag Depot-Penicillin 200 000 IE/kg/Tag über drei Wochen.

Verlauf: In der ersten Nacht Ausprägung des typischen Bildes einer Meningitis mit vorgewölbter großer Fontanelle. Mehrfaches Krampfen. Auf die Therapie hin deutliche Besserung des Allgemeinbefindens. Am Ende der dritten Woche Verschlechterung des Zustandes mit Anstieg der Liquorzellzahl auf 672/3. Dreitägige Dauerinfusion von 500 000 IE Penicillin/kg/Tag und 25 mg/kg/Tag Chloramphenicol. Letzteres mit 50 mg/kg/Tag noch weitere sechs Tage.

Bei der Entlassung am 60. Tag altersentsprechend entwickelt.

Als Beispiel für die Therapie mit hochdosiertem Penicillin allein sei folgender Fall beschrieben:

Fall 3:

KG 1293/62, Wolfgang Sch., 9 Monate (Abb. 8)

Das Kind kam in deutlich beeinträchtigtem Allgemeinzustand, mit ausgeprägter Nackensteifigkeit, deutlicher Berührungsempfindlichkeit und starker Benommenheit zur Aufnahme.

Liquor: 25 600/3 Zellen, 62 mg% Eiweiß.

Therapie: 1,0 Mill. IE/kg/Tag Kristall-Penicillin i. m. für 9 Tage in dreistündlichen Einzelgaben.

Verlauf: Auf die Therapie hin deutliche Besserung des Zustandes; die Liquorzellzahl sinkt schnell ab, am 7. Tag beträgt sie nur noch 13/3. Auch nach Absetzen des Penicillins bleibt das Kind unauffällig und fieberfrei.

Bei der Entlassung am 26. Tag ist das Kind altersgemäß entwickelt, Folgeschäden sind nicht festzustellen.

Abb. 6:

Fall 1: KG 510/62, Barbara E., 7 Monate

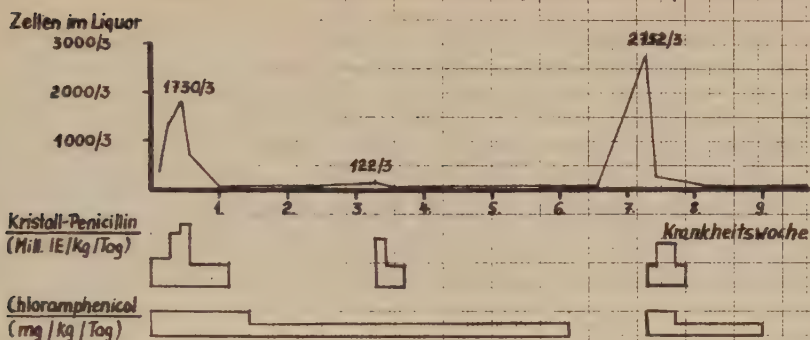


Abb. 7:

Fall 2: KG 1442/61, Stephan D., 20 Tage

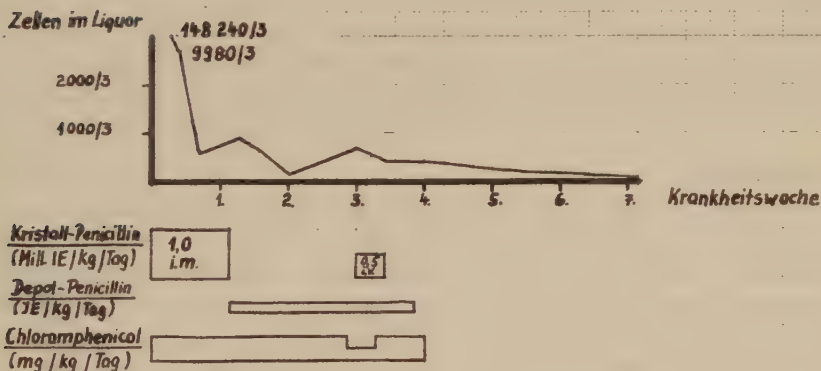


Abb. 8:

Fall 3: Wolfgang Sch., 9 Monate
KG 1293/62

IV. THERAPIE

1. Vor der Einführung der Antibiotica

Die Therapie der PM hat sich im Laufe der letzten dreißig Jahre mehrfach gewandelt. Vor der Einführung der Antibiotica wurde diese Krankheit mit typenspezifischen Seren und Sulfonamiden behandelt. Von 228 aus der Literatur zusammengestellten Fällen starben 211 (92,6%). (Anspach (6), Beach und Ravenel (11), Hützer und Kienitz (43), Koch und Mitarbeiter (54), Rossi (85)).

2. Beginn der Antibiotica-Ära

Erst das Penicillin brachte die Heilungserfolge, die mit den Sulfonamiden bereits bei der Meningokokkenmeningitis gesehen worden waren. Da alle Pneumokokkentypen gegen Penicillin gleich gut empfindlich sind und sich hiermit die typenspezifischen Seren erübrigten, vereinfachte sich die Art der Behandlung bedeutend. Allerdings führte die übliche Dosierung des Penicillins noch zu keinen befriedigenden Ergebnissen.

Rammelkamp und Keefer (83) konnten bald aufgrund von experimentellen Beobachtungen zeigen, daß in normalen Dosen (10 000 - 50 000 IE/kg/die) i. m. oder i. v. zugeführtes Penicillin gar nicht oder nur in unwirksamen Mengen im Liquor erscheint. Zwar erleichtern die entzündlichen Veränderungen der Meningen den Durchtritt durch die Blut-Liquor-Schranke, aber erst eine intramuskuläre Einzeldosis von 300 000 - 500 000 IE führt dort zu bakterio-statischen Konzentrationen. Der eigentliche Entzündungsprozeß spielt sich an den Meningen selbst ab. Das Therapeutikum muß daher in genügend hoher Konzentration an die Hirnhäute, das heißt ihrer extravasalen Flüssigkeitsräume, herangeführt werden. Gleichzeitig ist aber der Übertritt des Antibiotikums in den Liquor von außerordentlicher Wichtigkeit, da dieser für die Bakterien ein zusätzlicher Brutraum ist. Wird durch die antibiotische Therapie nicht auch eine Normalisierung des Liquors erreicht, kann die Entzündung von hier aus immer wieder aufflackern.

3. Intrathekale Applikation

Der erste, der es wagte, eine akute Meningitis mit intrathekalen Penicillingenaben zu behandeln, war Fleming (1943) (Goldstein (36)). Bei einem Patienten mit sulfonamidresistenter Streptokokkenmeningitis wurde täglich

eine intralumbale Injektion von 5000 IE Penicillin gegeben und gut vertragen. Der betreffende Patient konnte so geheilt werden.

Von dem Zeitpunkt an wurde auch die PM mit intrathekalen und intramuskulären Penicillingaben kombiniert mit einem Sulfonamid behandelt.

Als Ergebnis dieser Therapie nahm die Zahl der Todesfälle etwa um die Hälfte ab. Von 357 Fällen, wiederum nach Literaturangaben zusammengefaßt, starben 140 (39,2%). (Appelbaum und Mitarbeiter (9), Beach und Ravenel (11), Detmold (19), Dowling und Mitarbeiter (54), Petersen (81), Rossi (85)).

Während früher wegen des fast immer tödlichen Verlaufes der Erkrankung über Behandlungsergebnisse nicht berichtet werden konnte, stellte sich jetzt heraus, daß es trotz Verminderung der Sterblichkeit nur zu relativ wenigen vollständigen Heilungen kam. Bleibende Schädigungen wie Hydrocephalus, Taubheit, Erblindung, Paresen und ähnliches wurden beobachtet (Appelbaum und Mitarbeiter (9), Goldstein (36)).

Bald wurde man auch auf die Nebenerscheinungen der intrathekalen Penicillin-Applikation aufmerksam, welche stets einen Reiz für die Meningen bedeutet. Selbst bei gesunden Versuchspersonen kann sie Kopfschmerzen, eine Pleocytose und Erhöhung des Liquoreiweißes hervorrufen, unabhängig von der injizierten Dosis. Arachnoidosen mit Verklebungen, Blutungen, nervöse Reiz- und Lähmungserscheinungen sowie verschiedene Todesfälle sind beschrieben worden (Alexander (3), Kuske (62)). Durch die Anwendung hoher Dosen ist es zum Auftreten von Krämpfen gekommen und bei dem Gebrauch von wenig gereinigten Penicillinpräparaten sind Myelopathien mit nachfolgender Querschnittslähmung beobachtet worden. Durch die wiederholte intrathekale Verabreichung besteht außerdem die Gefahr von iatrogen gesetzten Superinfektionen (Appelbaum und Mitarbeiter (9)). Bei entsprechender Vorsicht, das heißt niedrige Dosis, ausreichende Verdünnung und Vermeiden einer zu häufigen Applikation, lassen sich derartige Zwischenfälle weitgehend einschränken, aber nicht grundsätzlich ausschließen.

Ein weiterer Nachteil der intralumbalen Applikation des Therapeutikums ist die Ungewißheit, ob und wann tatsächlich wirksame Konzentrationen an den eigentlichen Ort der Entzündung gelangen. Gerade bei der PM ist der Liquorkreislauf infolge des fibrinös-eitrigen Exsudates, und den dadurch bedingten frühzeitigen Verklebungen, gestört, so daß die Verteilung des Antibiotikums ungleichmäßig und verzögert ist. In den meningealen Abschnitt, der am stärk-

sten in Mitleidenschaft gezogen ist, nämlich der Subarachnoidalraum der Konvexität, wo die Eiterhaube sitzt, gelangt es nur in geringen Konzentrationen. So konnte Bailey (10) zwei Stunden nach intralumbaler Gabe von 75 000 IE Penicillin in den lateralen Ventrikeln nur Spuren nachweisen.

Im Hinblick auf die bedeutend bessere Prognose der PM mußten jedoch diese Nachteile und Nebenerscheinungen in Kauf genommen werden, solange es nicht eine andere, mindestens ebenso wirksame Behandlungsmethode gab.

4. Therapie von 1948 bis 1953 in Mainz

In der Mainzer Universitäts-Kinderklinik war die Therapie der PM bis 1953 uneinheitlich. Auf der Suche nach der besten Behandlungsmethode wurden die Kinder mit verschiedenen Antibiotica behandelt.

Tabelle 6: Therapie der Pneumokokken-Meningitis in Mainz von 1948 bis 1953

Therapie	Anzahl	davon gestorben
1. Nur Sulfonamide und eine zweimalige kleine Penicillin-Dosis	2	1
2. Kleine Dosen Penicillin i.m. und i.th. kombiniert mit einem Sulfonamid	11	4
3. wie 2. plus Chlortetracyclin	2	1
4. wie 2. plus Oxytetracyclin und Streptomycin	1	
5. wie 2., nach Auftreten eines Rezidivs wurde das i.m. Penicillin ersetzt durch		
a. Chlortetracyclin	1	
b. Oxytetracyclin und Streptomycin	1	
6. Oxytetracyclin, Sulfonamide und Penicillin i.l.	1	1
7. Chlortetracyclin und Penicillin i.l.	1	
8. Oxytetracyclin allein	1	
9. Tetracyclin allein	1	1
Pneumokokken-Meningitis 1948-1953	22	8

Zwei Kinder (Nr.1 der Tabelle 6) wurden 1948 mit einem Sulfonamid allein, zusätzlich zweimal Penicillin, behandelt.

Fall 1:

KG 855/48, Dieter H., 4 1/2 Monate

Das Kind erhielt über 15 Tage 0,5 g/kg/Tag Sulfonamid, am 1. und 9. Krankheitstag jeweils 50 000 IE/kg Penicillin. Eine Heilung konnte nicht erzielt werden. Am 15. Tag holten die Eltern das Kind nach Hause, wo es nach zwei Tagen verstarb.

Fall 2:

KG 1447/48, Walter L., 8 Jahre 1 Monat

Dem Knaben wurden elf Tage 0,3 g/kg/Tag Sulfonamid zugeführt, dann in absteigender Dosis bis zum 21. Tag 0,2 - 0,1 - 0,07 g/kg. Am 4. und 7. Krankheitstag erhielt er je 25 000 IE/kg Penicillin. Er konnte nach 24 Tagen geheilt mit einer Restpleocytose von 25/3 Zellen entlassen werden.

Von 1949 bis 1953 wurden 11 Kinder (Nr.2 der Tabelle 6) mit kleinen Dosen Penicillin i. m. und i. th. kombiniert mit einem Sulfonamid behandelt. Von ihnen starben vier innerhalb der ersten 48 Stunden. Bei vier von den überlebenden sieben Kindern war der Krankheitsverlauf komplikationslos. Sie erhielten Penicillin i. m. (20 000 - 60 000 IE/kg/Tag) für sechs bis zwölf Tage und intrathekal ein- bis zweimal täglich 5 000 IE bis zum sechsten Krankheitstag. Zusätzlich wurde ein Sulfonamid in der Dosierung 0,3 - 0,6 g/kg/Tag für eine bis drei Wochen verabreicht. Die Dauer des Klinikaufenthaltes betrug 29 - 50 Tage. Bei der Entlassung waren zwei Kinder geheilt, eines hatte eine Parese des rechten Unterschenkels und Sprachstörungen, das vierte war geistig und körperlich retardiert.

Jeweils ein Rezidiv trat bei den restlichen drei Kindern auf.

Fall 1:

KG 553/50, Walpurga R., 3 Monate

Therapie: 0,3 g/kg/Tag Sulfonamid für 14 Tage, zusätzlich 50 000 IE/kg/Tag Penicillin i. m. Vom 2. - 7. und 13. - 18. Tag täglich 10 000 IE Penicillin intrathekal.

Verlauf: Am 11. Tag trat vorübergehend ein Liquorstop zwischen Zisterne und Lumbalkanal auf. Die Zellzahl fiel von 11 000/3 am 2. Tag auf 260/3 am 9. Tag. Am 10. Tag Rezidiv mit 7 037/3.

Abb. 9: KG 1921/51, Christa E., 2 Jahre 2 Monate

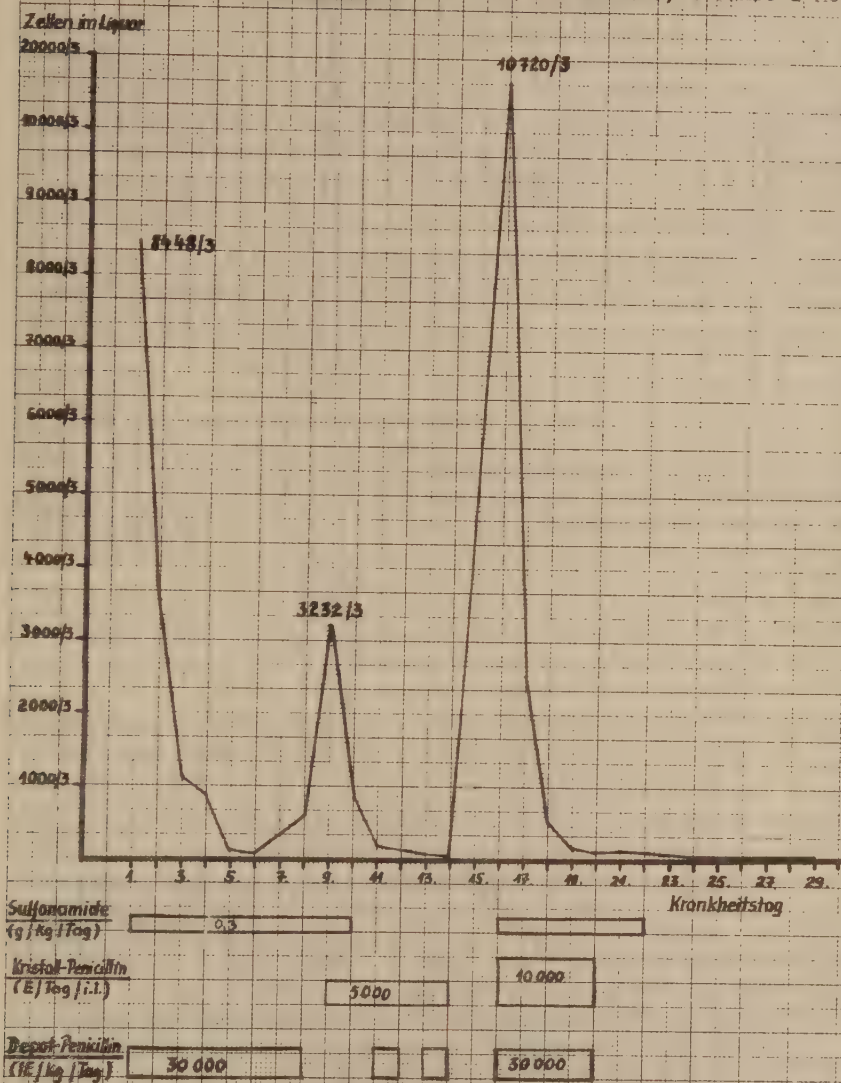
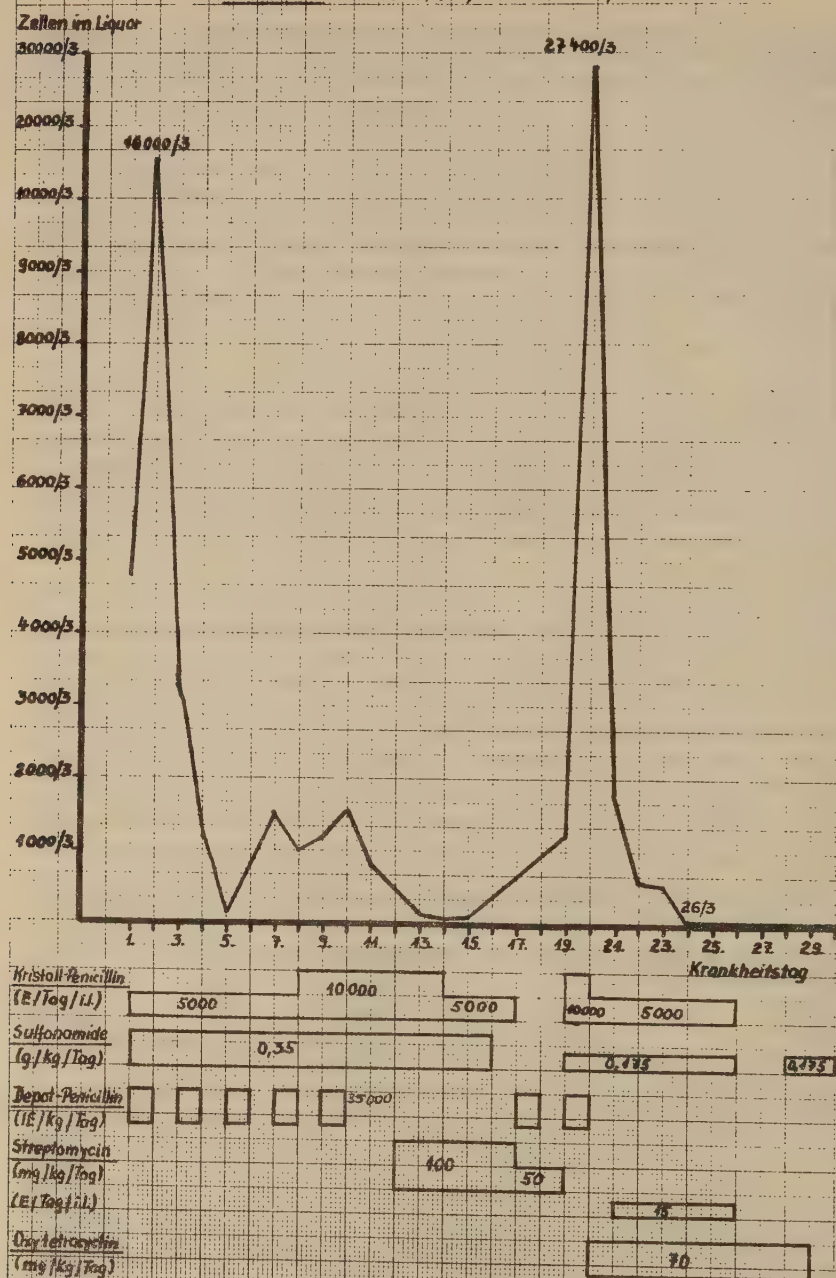


Abb. 10: KG 1410/51, Marcel G., 11 Monate



Entlassung nach 73 Tagen, geistig und statisch stark retardiert.

Fall 2:

KG 1983/50, Christa St., 5 Monate

Therapie: Zwei Wochen 0,4 g/kg/Tag Sulfonamid, anschließend noch eine Woche 0,3 g/kg/Tag. Zusätzlich zehn Tage 65 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin, darauffolgend zehn Tage 60 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin.

Vom 1. - 7.Tag je 5 000 IE Penicillin i. th., am 8. und 9.Tag je 10 000 IE.

Verlauf: Die Pleocytose sank von 6 861/3 am 2.Tag auf 263/3 am 5.Tag. Am 8.Tag Rezidiv mit 3 412/3 Zellen. Bei der Entlassung nach 55 Tagen altersentsprechend entwickelt.

Fall 3:

KG 1921/51, Christa E., 2 Jahre 2 Monate (Abb.9)

Therapie: 1. - 9.Tag und 16.-21.Tag 0,3 g/kg/Tag Sulfonamide, vom 1. - 8.Tag sowie am 11., 13. und vom 16. - 20.Tag je 30 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin. Penicillin i.l. 9. - 13.Tag je 5 000 IE und 16. - 20.Tag je 10 000 IE.

Verlauf: Am ersten Tag 8 448/3 Zellen im Liquor, am sechsten 112/3, am 9.Tag Ansteigen auf 3 232/3, am 11.Tag wieder Abfall auf 128/3. Rezidiv am 16.Tag mit 10 720/3 Zellen. Am 46.Tag geheilt entlassen.

Zwei Kinder (Nr.3 der Tabelle 6) wurden mit intrathekalen und intramuskulären kleinen Dosen Penicillin kombiniert mit einem Sulfonamid und Chlor-tetracyclin behandelt. Das eine (Alter: sieben Wochen) starb nach 20 Stunden. Das andere (Alter 2 Jahre) erhielt 0,5 g/kg/Tag Sulfonamid und 60 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin für vier Tage, zusätzlich eine Woche lang täglich 5 000 IE Penicillin intralumbal und bis zum 19.Krankheitstag Chlortetracyclin in absteigender Dosis, 120 - 100 - 60 - 40 - 25 mg/kg/Tag. Die meningitischen Zeichen bildeten sich zurück, die Liquorzellzahl fiel von 14 800/3 auf 240/3. Um diese Restpleocytose zu beseitigen, wurde dem Kind in der 6.Behandlungswoche noch einmal 100 mg/kg/Tag Chlor-tetracyclin für 5 Tage verabreicht. Das Kind konnte am 57.Tag geheilt entlassen werden.

Einem weiteren kleinen Patienten (Alter: 1 Jahr 8 Monate) (Nr.4 der Tabelle 6) wurden sechs Wochen zwei- bis dreitäglich je 30 000 IE/kg Depot-Penicillin i.m. verabreicht, außerdem in den ersten fünf Tagen täglich 5 000 IE Penicillin intrathekal, 0,25 g/kg/Tag Sulfonamid für 12 Tage und 100 mg/kg/Tag für 10 Tage. Eine Besserung des Allgemeinbefindens und ein Zellab-

fall von über 50 000/3 auf 680/3 konnte erzielt werden. Auf die erneute neuntägige Gabe von 100 mg/kg/Tag Oxytetracyclin in der 5. Behandlungswoche sank die noch bestehende Pleocytose nicht. Auch nach Applikation von Streptomycin für 12 Tage 60 mg/kg/Tag i. m. und vier Tage je 25 mg intralumbal konnte die Zellzahl nur auf 72/3 erniedrigt werden. Die Entlassung erfolgte bei bestehender Restpleocytose am 70. Tag in altersgemäßem Entwicklungszustand.

Zwei andere Kinder (Nr. 5 der Tabelle 6), denen ebenfalls kleine Dosen Penicillin intramuskulär und intralumbal kombiniert mit einem Sulfonamid verabreicht worden waren, bekamen ein Rezidiv, bei dessen Behandlung das i. m. -Penicillin durch Chlor- bzw. Oxytetracyclin ersetzt wurde.

Nach Anwendung von 0,2 g/kg/Tag Sulfonamid und 20 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin sowie mehrfacher intrathekaler Penicillingaben sank bei dem ersten Kind (Alter 2 Jahre 5 Monate) die Liquorzellzahl bis zum 9. Tag von 14 512/3 auf 276/3. Am Ende der zweiten Woche kam es zu einem Rezidiv, das nach Absetzen des Depot-Penicillins durch zusätzliche elftägige Applikation von 70 mg/kg/Tag Chlortetracyclin ausgeheilt werden konnte. Das Kind wurde am 57. Tag gesund entlassen.

Bei dem zweiten Kind (Alter: 11 Monate) (Abb. 10) konnte trotz häufiger intrathekaler Verabfolgung von 5 000 - 10 000 IE Penicillin täglich, 0,35 g/kg/Tag Sulfonamid und zweitägig zugeführtem Depot-Penicillin (35 000 IE/kg/Tag) die Pleozytose von anfangs 16 000/3 nur auf 1 520/3 gesenkt werden. Erst nach Streptomycin, 100 mg/kg/Tag, für sechs Tage betrug der Zellgehalt des Liquors 54/3. Am Ende der 3. Behandlungswoche kam es jedoch zu einem Rezidiv, bei dem erneut der kulturelle Nachweis von Pneumokokken gelang und die Pleocytose wieder 27 400/3 betrug. Das Depot-Penicillin wurde jetzt ersetzt durch 70 mg/kg/Tag Oxytetracyclin für 9 Tage und 15 mg Streptomycin intralumbal für 5 Tage. Daraufhin trat eine Besserung des Allgemeinzustandes und eine Normalisierung des Liquors ein. Bei der Entlassung am 67. Tag war das Kind geistig und statisch stark retardiert.

Ein Säugling (Alter: 3 Monate) (Nr. 6 der Tabelle 6), der Oxytetracyclin, Sulfonamid und dreimal 5 000 IE Penicillin intrathekal erhalten hatte, starb nach acht Stunden.

Einem Knaben (Alter: 5 Monate) (Nr. 7 der Tabelle 6) wurden für 19 Tage in absteigender Dosis 130 - 100 - 65 - 40 mg/kg/Tag Chlortetracyclin zugeführt sowie je 5 000 IE Penicillin intralumbal in den ersten vier Krankheitstagen. Bis

zum 11.Tag hatten sich Allgemeinbefinden und Liquorbefund weitgehend normalisiert, so daß das Kind am 39.Tag gesund entlassen werden konnte.

Ein weiterer Junge (Alter: 5 Monate) (Nr.8 der Tabelle 6) konnte nach acht-tägiger Gabe von 100 mg/kg/Tag Oxytetracyclin, kombiniert intravenös und peroral, am 24.Tag geheilt entlassen werden.

Dagegen starb ein Kind (Alter: 11 1/2 Monate) (Nr.9 der Tabelle 6) nach 48 Stunden, das 50 mg/kg/Tag Tetracyclin erhalten hatte.

5. Tetracycline

Die Stellung der Tetracycline in der Therapie der PM ist umstritten. Auf der einen Seite wird über erfolgte Heilungen berichtet (Heim (40), Hoyne und Riff (42), Koch und Hansen (53), Petersen (81), auf der anderen ihre Anwendung als einzige Behandlung dieser Krankheit abgelehnt (Detmold (19), Friederiszick und Cordier (33), Hütter und Kienitz (43), Kienitz (49), Rossi (85)). Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Fälle, bei denen Tetracycline verabreicht wurden, bilden ein zu kleines Zahlenmaterial, um einer der beiden Seiten zustimmen zu können.

a. Oxy- und Chlortetracyclin

Nach Walter und Heilmeyer (97) treten Chlor- und Oxytetracyclin bei normalen Meningen nicht oder nur in geringen Konzentrationen in den Liquor über. Seelemann und Kornatz-Stegmann (88) konnten nach oraler Zufuhr von 25 - 65 mg/kg/Tag Chlortetracyclin im Liquor eine Konzentration von 0,15 - 0,6 γ /ml messen, nach der Gabe von 50 - 85 mg/kg/Tag Oxytetracyclin per os eine solche von 0,15 - 0,9 γ /ml. Für Pneumokokken liegt aber die Wachstumshemmkonzentration für diese Antibiotica bei 0,2 - 1,5 γ /ml bzw. 0,4 - 3,0 γ /ml. Auch bei entzündeten Meningen ist es unsicher, ob der Übertritt in den Liquor in viel größeren Mengen erfolgt.

Lepper und Dowling (63) berichten von drei Patienten mit PM, die mit Chlortetracyclin ausschließlich geheilt werden konnten, bei einem trat jedoch ein Rezidiv auf. Von sechs Fällen, die Hoyne und Riff (42) nur mit Oxytetracyclin behandelten, starb einer. In der Bremer Kinderklinik (Petersen (81)) betrug die Letalität bei der PM 50% (8 von 16) in den Jahren 1948 - 1950, als diese Krankheit mit kleinen intrathekalen und intramuskulären Penicillingaben kombiniert mit einem Sulfonamid behandelt wurde. Nachdem das intralumbale Penicillin durch Chlortetracyclin per os ersetzt worden war, starb 1950-1951 nur ein Kind von 16 (= 6%).

b. Tetracyclin

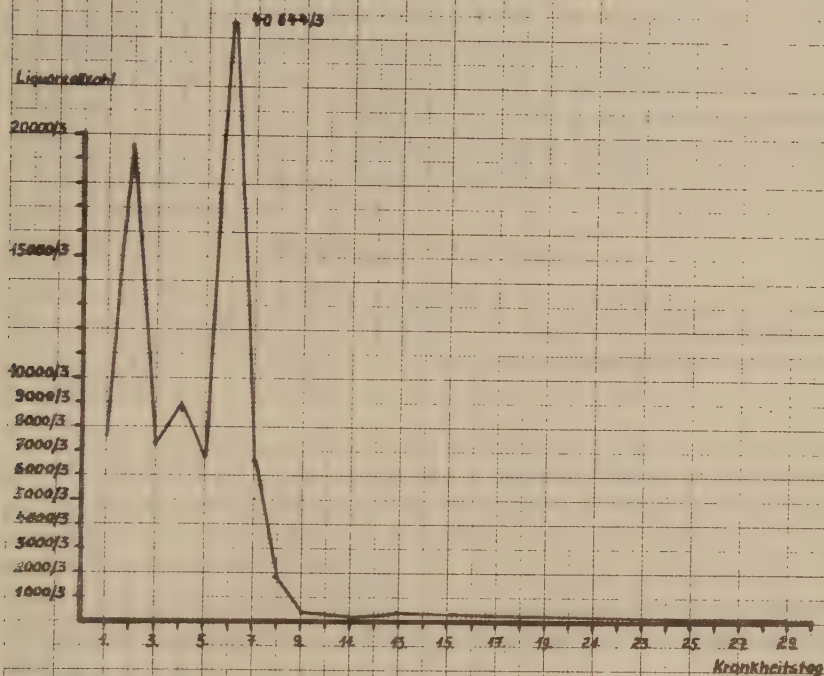
Das Tetracyclin zeigt eine höhere Liquorgängigkeit als das chemisch nah verwandte Oxy- und Chlortetracyclin. Kölbl und Schirmer (55) wiesen bei Kindern mit Meningitis zwei Stunden nach intravenöser und vier Stunden nach intramuskulärer Zufuhr von 20 mg/kg bakteriostatische Konzentrationen im Liquor nach. Auch Koch und Hansen (53) zeigten, daß bei entzündeten Meningen das Tetracyclin gut in den Liquor diffundiert. Sie behandelten alle Formen der eitrigen Meningitis mit einer Dosis von 75 mg/kg/Tag Tetracyclin. Zur Einleitung der Therapie verabreichten sie das Antibioticum intravenös, dann intramuskulär und vom dritten oder vierten Tag ab peroral bis sieben Tage über die Entfieberung hinaus. Von 19 Patienten starb nur einer, 18 wurden geheilt.

Die Ergebnisse von Heim (40) sind noch günstiger. Auch er behandelte alle Formen der eitrigen Meningitis von 1955 - 1958 ausschließlich mit Tetracyclin; zunächst für zwei Tage i. m., dann per os. Die Letalität betrug 1 von 57. Da das Krankheitsbild der Meningitis zu sofortigem Handeln zwingt, eine ätiologische Klassifizierung aber zeitraubend ist und nicht immer gelingt, ist nach Heims (40) Ansicht diese vereinfachte und einheitliche Therapie für die eitrige Hirnhautentzündung ein großer Fortschritt.

Dagegen sprechen jedoch die Tetracyclinspiegelbestimmungen im Liquor, die Friederiszick und Cordier (33) bei frischen und abklingenden Meningitiden angestellt haben. Sie konnten zeigen, daß das Tetracyclin nach oraler Verabreichung nicht oder nur unzureichend in den Liquorraum übertritt, solange keine entzündlichen Veränderungen an den Hirnhäuten vorhanden sind. Aber auch bei frischen Meningitiden beträgt der Liquorspiegel nur einen Bruchteil der Höhe des Serumspiegels, ohne daß ein voraussehbares, festes Verhältnis zwischen beiden Werten besteht. Außerdem kann selbst im günstigsten Fall, im Gegensatz zum Penicillin, immer nur eine bakteriostatische Konzentration erreicht werden. Weiterhin muß im Heilungsverlauf mit Rezidiven gerechnet werden, da mit dem Abklingen der entzündlichen Erscheinungen an den Meningen der Übertritt des Tetracyclins in den Liquor wesentlich verschlechtert wird.

Als Beispiel dafür, daß selbst bei ausreichendem Serumspiegel die Tetracyclinkonzentration im Liquor niedrig bleiben kann, sei folgender Fall angeführt:

Abl. 11: KG 1417/55, Ludwig-Jürg F., Alter: 3 1/2 Mon.



Tetracyclin

(mg/kg/Tag)

50

100

Kristall-Penicillin

(IE/kg/Tag)

1,0 Mtl.

500.000

(B/Tag/1.m.)

5000 i.m.

Depot-Penicillin

(IE/kg/Tag)

153.000

Sulfonamide

(g/kg/Tag)

0,3

0,3

KG 1417/55, Ludwig-Jörg H., 3 1/2 Monate (Abb.11)

Das Kind kam bewußtseinsgetrübt mit deutlichen meningitischen Zeichen zur Aufnahme.

Liquor: 7 630/3 Zellen, 68 mg% Eiweiß.

Therapie: Am ersten Tag 50 mg/kg und vom zweiten bis vierten Tag 100 mg/kg/Tag Tetracyclin per os als einziges Antibioticum. Eine Besserung des Allgemeinzustandes trat nicht ein, die Pleocytose stieg vielmehr auf 19420/3; im Liquor ließen sich über alle vier Tage direkt und kulturell Pneumokokken nachweisen. Ab dem 5.Tag Umstellung der Therapie auf 1 Mill. IE/kg/Tag Penicillin G kombiniert mit 0,3 g/kg/Tag Sulfonamid. Daraufhin schneller Abfall der Liquorzellzahl, Rückbildung der meningitischen Symptome und Entfieberung.

Nach 32 Tagen wurde der Knabe gesund entlassen.

Die perorale Tetracyclin-Therapie war auch bei einer Dosis von 100 mg/kg/Tag nicht in der Lage, die PM günstig zu beeinflussen. Die Konzentration im Liquor blieb niedrig (0,2 - 0,8 γ /ml), obwohl ausreichende Serumspiegel bestanden.

Die Tetracyclinspiegel im Liquor sind also nicht nur vom Entzündungsgrad der Hirnhäute abhängig, sondern auch individuelle Faktoren scheinen eine große Rolle zu spielen, wie aus oben beschriebenem Fall ersichtlich ist. Wegen dieser unsicheren "Liquorgängigkeit" kann daher das Tetracyclin wohl nicht als optimale Therapie für alle eitrigen Meningitiden bezeichnet werden. Auch Kienitz (49) steht auf dem Standpunkt, daß dieses eine unerlaubte Vereinfachung sei, und lehnt jede einseitige therapeutische Einstellung ab.

Die erste Voraussetzung für die Behandlung der eitrigen Hirnhautentzündungen ist und bleibt also vorläufig die ätiologische Diagnose; nur dann kann ein Antibioticum ausgewählt werden, auf das der jeweilige Erreger anspricht.

6. Baktericide Penicillin-Konzentrationen

Die Behandlungsergebnisse der PM, die mit den bisher aufgeführten Methoden erzielt werden konnten, waren unbefriedigend, die Letalität betrug immerhin noch durchschnittlich 40%. Zwar ist Penicillin das am besten wirksame Antibioticum gegen Pneumokokken, auch sind bisher selten penicillin-resistente Stämme aufgetreten, aber die intrathekale Applikationsform ist

mit vielen Nachteilen verbunden und die Diffusion von intramuskulär verabreichtem, gewöhnlich dosiertem Penicillin erfolgt nur langsam und unzureichend. Ein therapeutischer Effekt kann jedoch nur erwartet werden, wenn am Ort der gewünschten Wirkung mehr als die für den Erreger notwendige minimale Hemmkonzentration erreicht und genügend lange aufrecht erhalten wird.

Nach Untersuchungen von Eagle (25) sind infolge der hohen Penicillin-Empfindlichkeit der Pneumokokken Konzentrationen von 0,03 - 0,1 IE/ml als sicher bakteriostatisch und Konzentrationen von mehr als 0,1 IE/ml als sicher baktericid anzusehen. Diese Ergebnisse decken sich mit Angaben von Alexander (3). Nach ihr wird die Vermehrungsgeschwindigkeit der Pneumokokken bei einer Penicillinkonzentration von 0,01 - 0,025 IE/ml verlangsamt, bei 0,05 IE/ml ist die Zahl der absterbenden Keime größer als die der sich teilenden und bei 0,1 IE/ml wird eine baktericide Wirkung erzielt.

7. Penicillinspiegel im Liquor

Das Penicillin diffundiert nur in den Liquor, wenn der Konzentrationsgradient zwischen Blut und Liquor groß genug ist. Nun beträgt aber die Liquorkonzentration immer nur einen verschwindenden Bruchteil der Plasmakonzentration (Friedriszick und Hoffecker (34)). Ungewöhnlich hohe Blutspiegel sind also die Voraussetzung, um den Eintritt des Antibioticums in ausreichender Menge zu erzwingen.

Schon 1946 wiesen Schwemlein und Mitarbeiter (87) nach, daß bei Dauertropfinfusion von täglich 20 Mill. IE Penicillin wirksame Dosen in den Liquor übertreten.

Ausgehend von diesen Berichten steigerten Dowling und Mitarbeiter (24) in der Behandlung der PM die Dosis des parenteral zugeführten Penicillins auf 1 Mill. IE/kg/Tag und erzielten auf diese Weise ebenfalls baktericid wirksame Liquorkonzentrationen. 1949 berichteten sie erstmals über diese "maximale" Penicillin-Therapie und die damit erreichten, verbesserten Behandlungsergebnisse. Die Letalitätsrate hatte etwa um die Hälfte abgenommen. Die Liquordiffusionsfähigkeit ist also in erster Linie von der zugeführten Menge abhängig. Die relativ gute Verträglichkeit und geringe Toxizität dieses Antibioticums erlauben eine derartig hohe Dosierung ohne Schwierigkeiten.

Verschiedene Autoren haben sich mit dem erreichbaren Liquorspiegel beschäftigt (Bailey (10), Friederiszick und Hoffecker (34), Verron (94)).

Verron (94) berichtet 1957, daß er bei normalen Meningealverhältnissen schon mit relativ kleinen Penicillindosen therapeutisch wirksame Konzentrationen im Liquor gefunden habe. Er hat nach einer einmaligen Gabe von 50 000 IE/kg Penicillin G Natrium i.m. nach 30 Minuten durchschnittlich 0,04 IE/ml und nach 60 Minuten 0,16 IE/ml im Lumbalsack nachgewiesen. Noch nach 5 Stunden waren 0,024 IE/ml vorhanden.

Bailey (10) bezweifelt Verrons (94) Darlegungen. Er untersuchte ebenfalls Patienten, bei denen die Meningen nicht entzündet waren. Nach einer Einzelgabe von 4 - 5 Mill. IE Kristall-Penicillin i.m. war nach 30 Minuten eine Konzentration von 0,03 IE/ml und 0,06 IE/ml nach einer Stunde vorhanden. Von zehn Patienten, die 4 Mill. IE Penicillin i.v. erhielten, lag bei acht von ihnen der Penicillinspiegel im Liquor nach 30 Minuten, bei zwei nach 60 Minuten oberhalb des Minimums der baktericiden Konzentration für Pneumokokken (0,1 IE/ml). Wurde jedoch die Dosis auf 5 Mill. IE i.v. erhöht, war bei zwei Patienten schon nach 15 Minuten, bei allen nach 30 Minuten eine baktericid wirksame Konzentration erreicht. Die Resultate von Verron (94) erscheinen daher wenig überzeugend, denn Bailey (10) erzielte die gleichen Penicillinspiegel nur nach intravenöser Applikation einer viel höheren Einzeldosis.

Auch die Ergebnisse über Messungen der Penicillinkonzentration im Liquor, die Friederiszick und Hoffecker (34) bereits 1956 veröffentlichten, widersprechen denen von Verron (94). Sie behandelten Kinder mit Meningokokken- und Pneumokokkenmeningitis mit massiven Dosen Kristall-Penicillin. Säuglinge erhielten 1 Mill. IE/kg/Tag, ältere Kinder nur 500 000 IE/kg/Tag, um entsprechende Spiegelwerte zu erreichen, da sich streng genommen, die Dosierung nicht auf das Körpergewicht, sondern auf die Körperoberfläche bezieht. Die Dosis wurde auf dreistündliche, intramuskuläre Einzelgaben verteilt; nur so war eine gleichbleibende Konzentration über längere Zeit gewährleistet, da das Kristall-Penicillin schnell wieder über die Nieren ausgeschieden wird. Bei entzündeten Meningen wurde im Liquor ein Penicillinspiegel von 0,5 - 4,0 IE/ml gefunden, bei Kindern mit abgeheilten Meningitiden, das heißt praktisch intakten Hirnhäuten, eine Konzentration von 0,4 bis 1,0 IE/ml. Im akuten Entzündungsstadium tritt also das Penicillin leichter in den Liquor über. Damit während der ganzen Behandlungsdauer ein baktericider Wirkstoffspiegel vorhanden ist, muß daher das Antibioticum gerade bei ausklingender Meningitis ausreichend dosiert werden.

Hinsichtlich ihrer "Liquorgängigkeit" und damit ihres therapeutischen Effekts verhalten sich normal dosiertes und "maximal" dosiertes Penicillin wie zwei

verschiedene Antibiotica (Friederiszick und Hoffecker (34)).

8. Vorzüge des "maximal" dosierten Penicillins

Penicillin in diesen großen Dosen erfüllt also alle Anforderungen, die an das optimale Antibioticum für die Therapie der PM gestellt werden.

1. Die Pneumokokken sind gegen Penicillin hochsensibel.
2. Die maximale, parenteral verabreichte Dosis führt zu baktericiden Konzentrationen im Liquor.
3. Die Nebenwirkungen sind gering.
4. Auf die intrathekale Applikationsform kann verzichtet werden.

ad 4. Von verschiedenen Seiten (Alexander (3), Dowling und Mitarbeiter (24)) wird eine einzige, anfängliche, intralumbale Penicillingabe zusätzlich bei komatösen Patienten empfohlen, um die Anlaufzeit des Penicillins zu überbrücken (erst nach acht bis zehn Stunden optimale Konzentrationen im Liquor). Aber in Anbetracht der Gefahren, die mit dieser Applikationsform verbunden sind, kann auf die eine initiale Gabe auch verzichtet werden. Besonders wenn das maximale Penicillin zu Beginn intravenös verabreicht wird, sind, schon nach bedeutend kürzerer Zeit, therapeutisch wirksame Konzentrationen im Liquor nachweisbar.

9. Einwände gegen das maximal dosierte Penicillin

Eine Penicillindosis von 400 000 IE/kg/Tag hält Palitzsch (77) zur Heilung einer Meningitis purulenta für ausreichend. Nach seinen Erfahrungen sind die Behandlungsergebnisse durch die "maximale" Penicillin-Therapie nicht besser geworden. Für optimal hält er eine Kombination von Chloramphenicol und einem der halbsynthetischen Penicilline.

In der Kölner Kinderklinik verwendet Neumann (75) zur Behandlung einer Meningitis ebenfalls nur Penicillindosierungen, die der Hälfte der geforderten maximalen Mengen entsprechen. Er beruft sich auf Verron (94), der nach einer einmaligen Gabe von 50 000 IE/kg wasserlöslichen Penicillins schon bei normalen Meningen für zwei bis drei Stunden einen baktericiden Liquorspiegel von über 0,1 IE/ml erreichte. Bei dreistündiger Wiederholung jener Dosis wird, nach Neumanns (75) Ansicht, bei entzündeten Hirnhäuten mit großer Wahrscheinlichkeit ein baktericider Penicillinspiegel im Liquor erhalten. Bei diesem Vorgehen würde sich also eine Dosierung von 400 000 IE/kg erge-

ben, die Neumann (75) für ausreichend hält; selbst in ungünstigen Fällen würde sie mindestens zu einer bakteriostatisch wirksamen Konzentration von 0,03 - 0,1 IE/ml führen.

Diesen Überlegungen ist jedoch entgegenzuhalten, daß sich bei höherer Dosierung kein Nachteil ergibt, aber mit größerer Sicherheit eine baktericid wirksame Penicillin-Konzentration im Liquor erzielt wird.

10. Dosierung und Behandlungsergebnisse bei der "maximalen" Penicillin-Therapie

Nachdem Dowling und Mitarbeiter (24) über ihre Erfahrungen mit der "maximalen" Penicillin-Therapie bei der PM berichtet hatten, fand diese bald überall eine weitgehende Anwendung. Die Letalitätsrate wurde kleiner, das Auftreten von Komplikationen geringer und die Krankheitsdauer kürzer (Bunn und Peabody (16)).

In der folgenden Tabelle sind die Behandlungsergebnisse der PM zusammengestellt, die verschiedene Autoren mit maximalen Penicillingaben erzielt haben.

Tabelle 7: Behandlungsergebnisse bei Anwendung der "maximalen" Penicillin-Therapie bei der Pneumokokken-Meningitis

Autor	Zeit	Anzahl	davon gestorben ¹⁾
Berkmann (13)	1957	17	8 (47%)
Dowling u. Mitarb. (24)	1949	21	8 (38%)
Eigler u. Mitarb. (26) ²⁾	1948-1958	26	5 (19%)
Forbes (31)	1955-1961	25	2 (8%)
Haggerty und Ziai (38)	1956-1959	20	4 (20%)
Hüther und Kienitz (43) ²⁾	1948-1959	12	3 (25%)
Kienitz (49)	1960-1961	9	1 (11%)
Külz (60)	1955-1959	30	8 (27%)
Parrinello e D'Urso (79)	1950-1959	56	20 (36%)
Smith (90)	1949-1953	19	2 (10%)

¹⁾ Trotz der kleinen Zahlen werden die Prozentzahlen in der Übersicht angeführt.

²⁾ In den ersten Jahren noch keine "maximalen" Penicillin-Dosen.

In der Mainzer Universitäts-Kinderklinik wurde die PM von 1954 bis 1963 mit "maximal" dosiertem Penicillin behandelt. Verwendet wurde das kristallisierte Natrium-Salz des Penicillin G. Es erhielten

Säuglinge	1,0 - 1,3 Mill. IE/kg/Tag
Kleinkinder	0,7 - 1,0 Mill. IE/kg/Tag
Schulkinder	0,5 - 0,7 Mill. IE/kg/Tag

Die Dosis wurde auf acht Einzeldosen i. m. verteilt, um einen gleichbleibenden Spiegel im Serum und damit auch im Liquor zu gewährleisten. In besonders schweren Fällen erfolgte die Applikation des Antibiotikums anfangs auch im Dauertropf.

Die "maximale" Dosierung wurde bis zum Erreichen des entscheidenden Zellabfalls bei entsprechender klinischer Besserung aufrechterhalten, im Durchschnitt etwa sieben Tage. Danach konnte die Penicillin-Behandlung in verringelter, aber immer noch sehr hoher Dosierung (meist mit einem Depot-Penicillin) fortgeführt werden. Teilweise wurde anschließend noch auf das oral wirksame Penicillin V umgesetzt.

Im allgemeinen dauerte diese Behandlung vier Wochen, mindestens aber bis eine Woche über die Rückbildung aller klinischen Symptome und der Normalisierung des Liquors hinaus.

Ein ähnliches Behandlungsschema wurde von vielen Seiten veröffentlicht (Alexander (4), Appelbaum (7), Koch und Mitarbeiter (46), Bunn and Peabody (16), Külz (60), Kuske (62), Spink und Su (92)). Die antibiotische Therapie sollte niemals zu früh abgesetzt werden. Sie muß zur Vermeidung von Rückfällen das Schwinden aller Krankheitserscheinungen um wenigstens fünf bis sieben Tage überdauern. Kienitz (49) fordert eine Behandlungsdauer von mindestens vier Wochen, ohne Rücksicht auf den sanierten Liquor.

Im Hinblick auf die abnehmende Diffusion des Penicillins bei Abheilung des meningitischen Prozesses empfiehlt Marget (69), bei Abklingen der klinischen Zeichen der Meningitis (das heißt Liquorzellzahl unter 100/3) überlappend das Penicillin abzusetzen und Chloramphenicol zu geben, sofern keine entsprechende Resistenz vorliegt. Angesichts der guten Diffusion des Chloramphenicols, auch bei nicht entzündeten Meningen, hält Marget (69) dieses Vorgehen für eine optimale Rezidivprophylaxe.

Die Behandlungsergebnisse dieser "maximalen" Penicillin-Therapie in Mainz sind in Tabelle 8 zusammengefaßt. Sie sollen im folgenden einzeln aufgeführt werden.

Tabelle 8: Therapie der Pneumokokken-Meningitis in Mainz
von 1954 - 1963

Therapie	Anzahl	davon gestorben
I. Maximal dosiertes Penicillin als einziges Antibioticum während der ersten Behandlungstage	20	-
II. Maximales Penicillin kombiniert mit Chloramphenicol vom ersten Behandlungstag an	10	3
III. Maximales Penicillin kombiniert mit Sulfonamiden vom ersten Behandlungstag an	13	1
Maximale Penicillin-Therapie 1954 - 1963 (März)	43	4 (9%)

ad I. Maximal dosiertes Penicillin allein

In 20 Fällen wurde das Penicillin in maximalen Dosen als einziges Antibioticum während der ersten Behandlungstage verabreicht. Meist wurde noch ein weiteres Antibioticum im späteren Krankheitsverlauf hinzugefügt. Im einzelnen ergaben sich dabei folgende Behandlungsweisen:

a. Kristall-Penicillin als einziges Antibioticum:

KG 1293/62, Wolfgang Sch., 9 Monate (Abb.8)

Therapie: 1. - 9.Tag: 1 Mill. IE/kg/Tag Kristall-Penicillin.

Entlassung am 26.Tag in altersentsprechendem Entwicklungszustand.

b. Kristall-Penicillin, Depot-Penicillin und Oral-Penicillin V:

Name Alter	Kr.-Penic. (IE/kg/Tag)	Depot-Penic. (IE/kg/Tag)	Oral-Penic. (IE/kg/Tag)	bei Ent- lassung
1. Monika J. 4 1/2 Mon. KG 2631/62	1.-4.Tag: 1,0 Mill.E	5.Tag: 100 000 E	6.-7.Tag: 125 000 E	geheilt
2. Wolfgang K. 8 J. 3 Mon. KG 2543/61	1.-4.Tag: 500 000 E	5.-7.Tag: 50 000 E	8.-11.Tag: 50 000 E 12.-15.Tag: 30 000 E	geheilt
3. Werner N. 10 J. KG 1544/60	1.-6.Tag: 400 000 E	7.-14.Tag: 150 000 E	13.-28.Tag: 70 000 E	geheilt

c. Kristall-Penicillin, Depot-Penicillin und Sulfonamide:

Name Alter	Kr.-Penic. (IE/kg/Tag)	Depot-Penic. (IE/kg/Tag)	Sulfonamid g/kg/Tag	bei Ent- lassung
1. Holger S. 8 Mon. KG 2257/55	1.-2.Tag: 800 000 E	3.-10.Tag: 240 000 E	11.-17.Tag: 0,2	geheilt
2. Helga Sch. 11 Mon. KG 163/55	1.-4.Tag: 400 000 E	5.-13.Tag: 80 000 E	11.-16.Tag: 0,3	unmotivierte Wutausbrüche
3. Bernd F. 3 J. 1 Mon. KG 1119/54	1.-2.Tag: 800 000 E	3.-7.Tag: 100 000 E	3.-8.Tag: 0,4	geheilt

d. Kristall-Penicillin, Depot-Penicillin, Sulfonamide und Erythromycin:
KG 2428/55, Alfred Sch., 11 Mon.

1.-3.Tag:	900 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
4.-7.Tag:	275 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin
6.-9.Tag:	0,35 g/kg/Tag Sulfonamide
8.-15.Tag:	90 mg/kg/Tag Erythromycin

Erst nach Umstellung der Therapie auf Erythromycin kommt es zur Besserung des Krankheitszustandes. Am 47.Tag gesund entlassen.

- e. Kristall-Penicillin, Depot-Penicillin, Sulfonamide und Chloramphenicol:
KG 1215/56, Manfred M., 3 Jahre

1.-2.Tag:	850 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
3.-6.Tag:	100 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin
3.-9.Tag:	0,4 g/kg/Tag Sulfonamide
3.-14.Tag:	65 mg/kg/Tag Chloramphenicol

Bei der Entlassung fraglicher Hörverlust.

- f. Kristall-Penicillin, Depot-Penicillin, Sulfonamide, Chloramphenicol und Erythromycin:

KG 2775/56, Barbara E., 4 Monate

1.-2.Tag:	1,1 Mill. IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
3.-4.Tag:	530 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin
4.-13.Tag:	0,5 g/kg/Tag Sulfonamide
4.-13.Tag:	85 mg/kg/Tag Sulfonamide
14.-21.Tag:	100 mg/kg/Tag Erythromycin
22.-30.Tag:	85 mg/kg/Tag Chloramphenicol
22.-32.Tag:	0,25 g/kg/Tag Sulfonamide

Bei der Entlassung geringe Retardierung der statischen Funktion, geistig jedoch altersentsprechend.

- g. Kristall-Penicillin, Depot-Penicillin und Chloramphenicol:
KG 126/62, Ulrich D., 1 J. 2 Mon.

1.-6.Tag:	900 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
8.-11.Tag:	180 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin
4.-8.Tag:	88 mg/kg/Tag Chloramphenicol
10.-24.Tag:	44 mg/kg/Tag Chloramphenicol

Bei der Entlassung statisch weit zurück, kaum Mimik.

- h. Kristall-Penicillin, Depot-Penicillin, Oral-Penicillin und Chloramphenicol:
KG 2175/61, Helmut O., 2 Jahre 2 Mon.

1.-3.Tag:	900 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
4.-12.Tag:	90 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin
13.-21.Tag:	150 000 IE/kg/Tag Oral-Penicillin
3.-18.Tag:	90 mg/kg/Tag Chloramphenicol

Geheilt entlassen nach 28 Tagen.

i. Kristall-Penicillin, Oral-Penicillin und Chloramphenicol:

KG 2168/62, Norbert Sch., 6 1/2 Monate

1.-3.Tag:	1,1 Mill IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
4.-7.Tag:	400 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
18.-19.Tag:	200 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
20.-26.Tag:	50 000 IE/kg/Tag Oral-Penicillin
17.-21.Tag:	66 mg/kg/Tag Chloramphenicol

Am 34.Tag geheilt entlassen.

k. Kristall-Penicillin, Oral-Penicillin, Chloramphenicol, Erythromycin und Sigmamycin:

KG 2220/59, Clemens Z., 9 Monate

1.-3.Tag:	1,0 Mill IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
3.-11.Tag:	100 mg/kg/Tag Chloramphenicol
12.-21.Tag:	100 mg/kg/Tag Sigmamycin
24.-28.Tag:	100 mg/kg/Tag Erythromycin
23.-32.Tag:	125 000 IE/kg/Tag Oral-Penicillin
33.-41.Tag:	62 500 IE/kg/Tag Oral-Penicillin
58.-75.Tag:	62 500 IE/kg/Tag Oral-Penicillin

Bei Entlassung nach 75 Tagen noch geringe Restpleocytose, Reflexe gesteigert, Entwicklung altersgemäß.

l. Kristall-Penicillin, Chloramphenicol und Sulfonamide:

KG 2814/61, Hans-Walter St., 5 Jahre

1.-4.Tag:	500 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
4.-21.Tag:	33 mg/kg/Tag Chloramphenicol
5.-21.Tag:	0,22 g/kg/Tag Sulfonamide

Gesund entlassen nach 26 Tagen.

m. Kristall-Penicillin und Chloramphenicol:

Name Alter	Krist.-Pen. (IE/kg/Tag)	Chloramphenicol (mg/kg/Tag)	bei Ent- lassung
1. KG 1343/62 Volker F. 2 1/2 Mon.	1.-13.Tag: 1,0 Mill. E	13.-26.Tag: 50 mg	geheilt
2. KG 689/62 Susanne K. 1 J. 4 Mon.	1.-3.Tag: 800 000 E	Es folgte ein erneuter Zellanstieg und wieder das Auftreten von meningitischen Zeichen. 8.Tag: 10 mg 8.u.10.Tag: 500 000 E 9.u.11.Tag: 1,0 Mill.E	geheilt
3. KG 1803/61 Michael B. 1 J. 3 Mon.	1.Tag: 1,3 Mill. E 2.-7.Tag: 800 000 E	2.-5.Tag: 100 mg 29.-41.Tag: 50 mg	geheilt

n. Kristall-Penicillin und Tetracyclin:

KG 96/63, Paul G., 5 Monate

1.-13.Tag: 1,0 Mill. IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
9.-18.Tag: 50 mg/kg/Tag Tetracyclin

Ohne Restschäden nach 56 Tagen entlassen.

o. Kristall-Penicillin, Tetracyclin und Sulfonamide:

KG 54/56, Roswitha H., 3 Monate

1.-5.Tag: 1,3 Mill. IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
6.-8.Tag: 1,0 Mill. IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
7.-9.Tag: 120 mg/kg/Tag Tetracyclin
10.-12.Tag: 80 mg/kg/Tag Tetracyclin
13.-19.Tag: 40 mg/kg/Tag Tetracyclin
6.-9.Tag: 0,5 g/kg/Tag Sulfonamide
10.-19.Tag: 0,2 g/kg/Tag Sulfonamide

Am 28.Tag gesund entlassen.

ad II. Maximales Penicillin kombiniert mit Chloramphenicol

Zehn Kinder erhielten vom ersten Behandlungstag an maximale Penicillindosen kombiniert mit Chloramphenicol. Von ihnen starben drei (30%).

Name Alter	Krist.-Penic. (IE/kg/Tag)	Chloramphenicol (mg/kg/Tag)	bei der Entlassung
1. KG 1862/61 Gernot H. 9 Mon.	1. Tag: 1,5 Mill.E 2. Tag: 1,3 Mill.E 3. Tag: 1,0 Mill.E 4.-8. Tag: 80 000 E Depot-Pc.	1.-25. Tag: 90 mg	geheilt
2. KG 1442/61 Stephan D. 3 Wochen (Abb. 7)	1.-8. Tag: 1,0 Mill.E 21.-23. Tag: 500 000 E 8.-27. Tag: 200 000 E Depot-Penicillin	1.-20. Tag: 50 mg 21.-23. Tag: 25 mg 24.-28. Tag: 50 mg	geheilt
3. KG 1207/61 Helmut Sch. 2 Mon.	1,0 Mill. IE/kg/10 h	20 mg/kg/10 h	gestorben nach 10 h
4. KG 880/60 Burkhardt R. 3 Mon.	1.-2. Tag: 600 000 E 3.-10. Tag: 1,5 Mill.E	1.-2. Tag: 100 mg 3.-11. Tag: 160 mg 12.-18. Tag: 120 mg	

Name Alter	Krist.-Penic. (IE/kg/Tag)	Chloramphenicol (mg/kg/Tag)	bei der Entlassung
		19.-20.Tag: 80 mg	
		21.-23.Tag: 40 mg	geheilt
5. KG 2629/59 Christa H. 6 Mon.	1.-4.Tag: 1,0 Mill.E 5.-11.Tag: 100 000 E Depot-Pen. 12.-17.Tag: 80 000 E Oral-Pen. 27.-53.Tag: 60 000 E Oral-Pen. 54.-58.Tag: 30 000 E Oral-Pen.	1.-6.Tag: 120 mg 24.-28.Tag: 80 mg 29.-31.Tag: 50 mg	 geheilt
6. KG 1888/57 Angelika P. 5 J. 2 Mon.	100 000 E/kg/7 h	12 mg/kg/7 h	gestorben nach 7 h
7. KG 1275/55 Willy-Günther H. 6 Mon.	1,0 Mill. IE/kg/80 h	60 mg/kg/80 h	gestorben nach 80 h

b. Kristall-Penicillin kombiniert mit Chloramphenicol, Tetracyclin:
KG 510/62, Barbara E., 7 Monate (Abb.6)

1.-2.Tag:	600 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
3.Tag:	1,1 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
4.Tag:	1,2 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin

5.-8.Tag:	440 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
23.Tag:	1,0 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
24.-25.Tag:	440 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
51.Tag:	440 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
52.-53.Tag:	880 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
54.Tag:	440 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
1.-10.Tag:	50 mg/kg/Tag Chloramphenicol
11.-43.Tag:	25 mg/kg/Tag Chloramphenicol
51.-53.Tag:	50 mg/kg/Tag Chloramphenicol
54.-65.Tag:	25 mg/kg/Tag Chloramphenicol
66.-80.Tag:	50 mg/kg/Tag Tetracyclin
81.-85.Tag:	25 mg/kg/Tag Tetracyclin

In der dritten und fünften Behandlungswoche je ein Rezidiv. Bei der Entlassung am 101.Tag geistig und statisch retardiert.

c. Kristall-Penicillin kombiniert mit Chloramphenicol, Tetracyclin, Sigmamycin, Sulfonamiden:

KG 2450/58, Mieke K., 1 Woche

1.-3.Tag:	1,0 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
1.-3.Tag:	100 mg/kg/Tag Chloramphenicol
1.-8.Tag:	0,3 g/kg/Tag Sulfonamide
4.-10.Tag:	170 mg/kg/Tag Sigmamycin
11.-14.Tag:	150 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
15.-22.Tag:	100 mg/kg/Tag Tetracyclin
23.-31.Tag:	50 mg/kg/Tag Tetracyclin
32.-34.Tag:	50 mg/kg/Tag Chloramphenicol
35.-57.Tag:	100 mg/kg/Tag Chloramphenicol
58.-59.Tag:	50 mg/kg/Tag Chloramphenicol
35.-38.Tag:	0,4 g/kg/Tag Sulfonamide

Nur langsames Sinken der Liquorzellzahl.

Bei der Entlassung nach 67 Tagen ist das Kind in der Entwicklung deutlich zurück, es hat einen fraglichen Cerebralschaden und einen Hydrocephalus mäßigen Grades.

d. Kristall-Penicillin kombiniert mit Chloramphenicol, Sulfonamiden, Erythromycin:

KG 1698/59, Sylvio R., 4 1/2 Monate

1.-4.Tag:	1,0 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
1.-13.Tag:	100 mg/kg/Tag Chloramphenicol

15.-18.Tag:	0,2 g/kg/Tag Sulfonamide
19.-40.Tag:	0,3 g/kg/Tag Sulfonamide
14.-40.Tag:	75 mg/kg/Tag Chloramphenicol
15.-17.Tag:	1,0 Mill. IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
18.-26.Tag:	40 mg/kg/Tag Erythromycin

In der dritten Behandlungswoche erneut auftretende Pleocytose. Entlassung am 46.Tag in altersgemäßem Entwicklungszustand.

ad III. Maximales Penicillin kombiniert mit Sulfonamiden

Ein Sulfonamid (Präparat: Supronal oder Aristamid) wurde 13 Kindern mit gutem Erfolg gleichzeitig mit maximalen Penicillindosen vom ersten Behandlungstag an verabreicht. Nur ein Kind starb (7%). Die Dosis betrug durchschnittlich:

Säuglinge	0,5 g/kg/die
Kleinkinder	0,3 g/kg/die
Schulkinder	0,2 g/kg/die

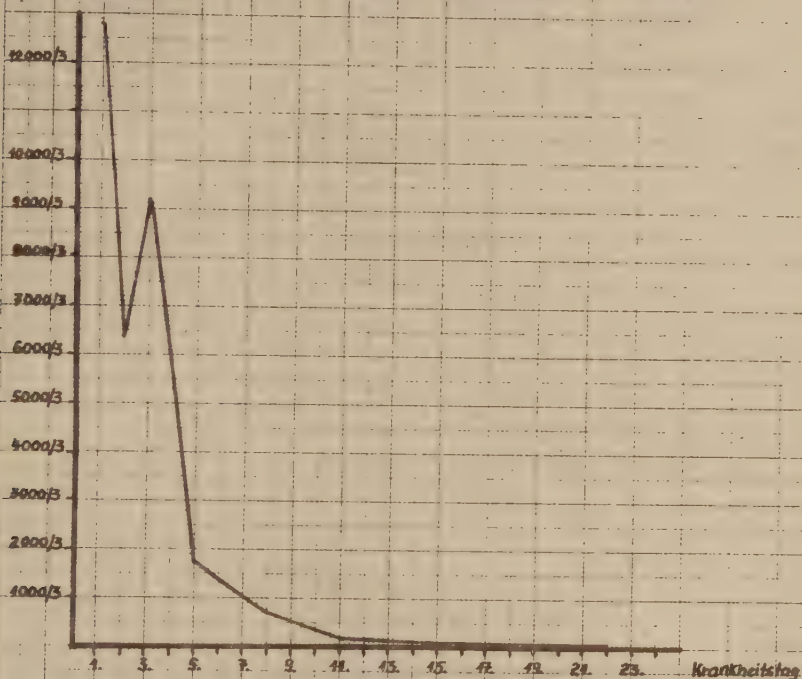
a. Penicillin kombiniert mit einem Sulfonamid:

Name Alter	Penicillin (IE/kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	bei der Entlassung
1. KG 402/59 Helga J. 12 J. 5 Mon.	1.-8.Tag: 400 000 E Kr.-Pen.	1.-7.Tag: 0,2 g	
	9.-12.Tag: 15 000 E Oral-Pen.		geheilt
2. KG 333/59 Sylvia R. 5 1/2 Mon.	1,0 Mill.E/kg/ 72 h Krist.-Pen.	0,3 g/kg/72 h	gestorben nach 72 h
3. KG 1668/57 Jürgen B. 2 Mon.	1.-9.Tag: 1,0 Mill.E Krist.-Pen.	1.-3.Tag: 0,6 g	
	10.-14.Tag: 100 000 E Depot-Pen.	4.-9.Tag: 0,5 g 10.-14.Tag: 0,25 g	geheilt

Name Alter	Penicillin (IE/kg/Tag)	Sulfonamide (g/kg/Tag)	bei der Entlassung
4. KG 1540/57 Werner K. 2 Monate (Abb.12)	1.-6.Tag: 1,0 Mill.E Krist.-Pen. 7.-20.Tag: 70 000 E Depot-Pen.	1.-8.Tag: 0,5 g 9.-20.Tag: 0,3 g	geheilt
5. KG 2024/55 Gabriele K. 11 Monate	1.-4.Tag: 1,0 Mill.E Krist.-Pen. 5.-8.Tag: 150 000 E Depot-Pen. 9.-13.Tag: 100 000 E Depot-Pen. 24.-27.Tag: 50 000 E Depot-Pen. 35.-42.Tag: 50 000 E Depot-Pen.	1.-9.Tag: 0,4 g 35.-41.Tag: 0,2 g	Entwick- lungsretar- dierung, geringer Hydrocephalus int.
6. KG 1417/55 Ludwig-Jörg H. 3 1/2 Mon. (Abb.11)	1.-4.Tag: 100 mg/kg/die Tetracyclin, kein Ansprechen auf die Therapie, daher: 5.-8.Tag: 1,0 Mill.E Krist.-Pen. 9.-10.Tag: 500 000 E Krist.Pen. 11.-20.Tag: 133 000 E Dep.-Pc.	5.-10.Tag: 0,3 g 16.-22.Tag: 0,3 g	geheilt

Abb. 12: KG 1540/57, Werner K., Alter: 2 Monate

Zellen im Liquor



Kristall-Penicillin
(ME/kg/Tag)

4,0 Mil.

Depot-Penicillin
(IE/kg/Tag)

70 000

Sulfonamide
(g/kg/Tag)

0,5

0,5

- d. Penicillin kombiniert mit Sulfonamiden, Chlortetracyclin:
KG 2716/53, Hans-Bernhard M., 7 1/2 Monate

1.-2.Tag:	1,0 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
1.-11.Tag:	0,4 g/kg/Tag Sulfonamid
3.-12.Tag:	200 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
3.-12.Tag:	170 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin
13.-20.Tag:	140 mg/kg/Tag Chlortetracyclin

Bei Entlassung nach 65 Tagen Defektheilung mit spastischen Paresen der unteren Extremitäten und geistiger Rückständigkeit.

- e. Penicillin kombiniert mit Sulfonamiden, Chlortetracyclin, Streptomycin:
KG 2070/60, Volker G., 3 1/2 Monate

1.-2.Tag:	200 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
1.-10.Tag:	0,5 g/kg/Tag Sulfonamide
7.-10.Tag:	1,0 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
11.-13.Tag:	500 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
11.-17.Tag:	50 mg/kg/Tag Streptomycin
14.-15.Tag:	150 mg/kg/Tag Chlortetracyclin
16.-23.Tag:	110 mg/kg/Tag Chlortetracyclin

Erst durch die Kombination von Streptomycin und Chlortetracyclin kommt es zum entscheidenden Abfall der Liquorzellzahl. Am 42.Tag geheilt entlassen.

- f. Penicillin kombiniert mit Sulfonamiden, Chloramphenicol:
1. KG 7/59, Gisela B., 7 Jahre 8 Monate

1.-5.Tag:	330 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
1.-8.Tag:	0,2 g/kg/Tag Sulfonamide
6.-15.Tag:	33 000 IE/kg/Tag Depot-Penicillin
16.-26.Tag:	25 000 IE/kg/Tag Oral-Penicillin
6.-21.Tag:	40 mg/kg/Tag Chloramphenicol

Am 28.Tag geheilt entlassen.

2. KG 2933/56, Siegmars V., 4 Monate

1.-6.Tag:	1,0 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
1.-6.Tag:	0,5 g/kg/Tag Sulfonamide

7.-11.Tag:	0,3 g/kg/Tag Sulfonamide
7.-11.Tag:	500 000 IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
12.-13.Tag:	1,0 Mill.IE/kg/Tag Kristall-Penicillin
11.-14.Tag:	120 mg/kg/Tag Chloramphenicol
15.-17.Tag:	100 mg/kg/Tag Chloramphenicol
18.-21.Tag:	80 mg/kg/Tag Chloramphenicol
22.-26.Tag:	60 mg/kg/Tag Chloramphenicol

Am 26.Tag Entlassung gegen ärztlichen Rat; noch krampfend, Blick leer, nicht fixiert; Hydrocephalus internus; Facialisparese; starker Rigor.

Von vielen Seiten wird empfohlen, in der Therapie der PM das Penicillin mit einem Sulfonamid (in der Dosis 0,2 - 0,5 g/kg/Tag) zu kombinieren. (Alexander und Mitarbeiter (5), Glanzmann (35), Hüther und Kienitz (43), Külz (60), Walter und Heilmeyer (97)).

Domagk (20) beschreibt Tierversuche, in denen diese Kombination auch gegenüber Pneumokokken eine Wirkungssteigerung ergab. Penicillin und Sulfonamide kombiniert waren der einzelnen Anwendung jedes dieser Mittel weit überlegen. Meythaler und Lössl (71) bestätigen Domagks (20) Ergebnisse auf Grund von klinischen Erfahrungen, allerdings beobachteten sie keine eitrige Hirnhautentzündung.

Klein (50) berichtet ebenfalls, daß die Sulfonamide den therapeutischen Erfolg des Penicillins erheblich verstärken.

Andererseits wird jedoch betont, daß bei der maximalen Penicillin-Therapie die Sulfonamide keinen Einfluß auf den Heilungsverlauf haben (Bunn und Peabody (16), Dowling und Mitarbeiter (24), Forbes (31)).

Haggerty und Ziai (38) behandelten von 20 Patienten mit PM in einer alternierenden Reihe acht mit maximalen Penicillindosen allein und 12 zusätzlich mit einem Sulfonamid. In der ersten Gruppe traten drei Todesfälle auf, in der zweiten nur einer.

11. Weitere Behandlungsmaßnahmen

Im folgenden soll noch kurz auf die weiteren, unterstützenden Behandlungsmaßnahmen eingegangen werden, die bei allen Kindern am Anfang und im Verlauf der Meningitis in erforderlichem Umfang angewendet wurden. Die wiederholten Lumbalpunktionen dienten nicht nur der Kontrolle des Liquorbefundes, sondern auch zur Verminderung des Hirndrucks und den dadurch bedingten Kopfschmerzen. Flüssigkeitszufuhr erfolgte besonders bei hartnäckigem Erbrechen auf parenteralem Wege in Form von Infusionen. Transfusionen, Gamma-Globuline, Herz- und Kreislaufunterstützung, Sedativa und andere Mittel wurden je nach Bedarf gegeben.

Eine besondere Bedeutung kommt der zusätzlichen Corticosteroid-Therapie bei PM zu. Neben der antibiotischen Behandlung wurden bei 24 Kindern zusätzlich Cortisonderivate (meist Prednison oder Prednisolon) i.v. oder i.m., teilweise auch peroral verabreicht. Im Durchschnitt erhielten sie diese für 2-5 Tage im Anfangsstadium ihrer Erkrankung.

Über eine solche Anwendung der Corticoide in der Therapie der PM ist mehrfach berichtet worden. (Fanconi (28), Forbes (31), Kienitz (49), Koch und Mitarbeiter (54), Lepper und Spies (65), Palitzsch (76), Spink und Su (92), Weingärtner (98)). Sie sollen in der ersten Krankheitsphase, besonders bei schweren Verlaufsformen, der Schockbekämpfung dienen und komatöse Zustände beeinflussen. Gleichzeitig werden mechanische Blockbildungen im Liquorraum infolge fibrinöser Verklebungen vermindert und durch Unterdrückung des entzündlichen Exsudates und des Granulationsgewebes die Narbenbildung verringert; dieses ist von Bedeutung für neurologische Defekte nach Überstehen des akuten Krankheitsbildes. Die Corticoide haben eine günstige Wirkung auf die Toxine der Erreger und bremsen hyperergische Reaktionen ab. Das ist wichtig, da viele Kinder auf das hochdosierte Penicillin hin, und die damit verbundene massive Freisetzung von Bakterientoxinen, schwerste Krämpfe bekamen; auch Rossi (85) berichtet darüber.

Jedoch ist es verständlicherweise sehr schwer, den Anteil, den eine derartige Therapie am Enderfolg hat, genau abzuschätzen. Die Behandlungsergebnisse der 24 Kinder, die in Mainz zusätzlich Corticosteroide erhalten haben, scheinen sich nicht von denen der übrigen kleinen Patienten zu unterscheiden.

Zur Überprüfung dieser Annahme wurde die χ^2 -Probe im Vierfelderschema angewendet.

Tabelle 9:

	gestorben und Defektheilung	psychonerv. Störungen und ohne Restschäden	
mit Corticoiden	8	17	25
ohne Corticoide	15	22	37
	23	39	62

$$\chi^2 = 1,22$$

$$0,3 > P_0 > 0,2$$

Es ergibt sich ein χ^2 von 1,22, also läßt sich ein Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Corticosteroidanwendung bei der PM im Mainzer Material nicht nachweisen.

Lepper und Spies (64) behandelten 23 Patienten mit PM alternierend mit Antibiotica allein und mit Antibiotica plus Hydrocortison. Sie fanden ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Dagegen beschreibt Weingärtner (98) eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse, wenn auch nicht jedes Kind am Leben erhalten oder defektlos geheilt werden konnte. Palitzsch (76) glaubt ebenfalls, seit Einführung der Steroide einen deutlichen Rückgang der Todesfälle bei schwersten meningitischen und encephalitischen Krankheitszuständen beobachtet zu haben; ebenso sei die Zahl der Defektheilungen geringer geworden.

Auch die Behandlung der Ohrprozesse verdient besondere Beachtung. Bei den beschriebenen 65 kleinen Patienten war in 21 Fällen die PM vermutlich otogen bedingt. Infolge der antibiotischen Therapie war eine gesonderte Focusbehandlung meist nicht erforderlich. Nur bei drei Kindern schien der Ohrprozeß unzureichend beeinflußt, so daß eine chirurgische Versorgung notwendig wurde. Jedoch konnte in allen Fällen abgewartet werden, bis die Kinder außer Lebensgefahr waren und der klinische Zustand eine Operation erlaubte. Die Antrotomie wurde am 14., 15. und 22. Tag durchgeführt.

Mehrere Autoren nehmen ebenfalls diese abwartende Haltung ein (Alexander und Mitarbeiter (5), Appelbaum und Abler (8), Detmold (19), Koch und Mitarbeiter (54), Kuske (62)). Koch und Mitarbeiter (54) berichten, daß von 30 Patienten mit PM und gleichzeitig bestehender, röntgenologisch nachgewiesener Mastoiditis nur 19 operiert werden mußten.

Lorenz (68) fand unter 154 Meningitiden 41 otogen bedingte. Von diesen behandelte er 22 konservativ und 19 wurden operiert, zehn von ihnen in den ersten drei Tagen der Behandlung. Ein deutlicher Einfluß auf den Krankheitsverlauf war bei letzteren nicht nachweisbar. Bei den restlichen neun Kindern, bei denen auf konservativem Wege keine Besserung zu erzielen war, wurde die Antrotomie zwischen dem 6. und 32. Tag durchgeführt. In vier Fällen kam es so zu einer günstigen Wendung des Verlaufs.

Eine operative Herdbereinigung ist also dann notwendig, wenn der die Meningitis unterhaltende Ohrprozeß auf konservativ-therapeutischem Wege nicht zu beeinflussen ist. Im allgemeinen führt aber die maximale Penicillin-Therapie zu einer Heilung der Otitis ohne zusätzliche Operation.

V. TODESFÄLLE

Von 1948 bis 1963 (März) starben 12 von 65 Kindern mit PM. Ihr Krankheitsverlauf sei im folgenden kurz beschrieben.

1. Beschreibung der Fälle

Fall 1:

KG 1207/61, Helmut Sch., Alter: 2 Monate

Anamnese: Drei Tage vor Klinikaufnahme täglich mehrere Male Erbrechen. Am Tag der Einweisung linksseitige Krampfanfälle, Verdrehen der Augen und Vorwölbung der großen Fontanelle. 14 Tage vorher Infekt der oberen Luftwege.

Befund: Der zwei Monate alte, eutrophe Säugling kommt moribund mit perioraler Cyanose und blaßgrauer Haut zur Aufnahme. Peripherer Puls nicht palpabel. Atmung unregelmäßig und ächzend. Es besteht Bewußtlosigkeit, Opisthotonus und ausgeprägte Nackensteifigkeit. Die große Fontanelle ist konusartig stark vorgewölbt. Das Kind reagiert auf Schmerzreize nur gering mit unkoordinierten Bewegungen. Temperatur kaum erhöht.

Lumbalpunktion:	Druck	300 mm H ₂ O
	Pandy	+++
	Zellen	110/3
	Eiweiß	270 mg%
	Kultur und	
	direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Unmittelbar nach der Aufnahme Beginn der Therapie mit Kristall-Penicillin kombiniert mit Chloramphenicol i.m. und als Dauerinfusion, zusätzlich Prednisolon i.v. und i.m., Gamma-Globulin, Herz- und Kreislaufmittel, Flüssigkeitersatz. Das Kind spricht auf die Therapie nicht an, vielmehr setzen generalisierte Krampfanfälle ein, die Temperatur steigt auf 40°, die Atmung wird unregelmäßig und setzt zeitweise aus. Zentralisation des Kreislaufs bei hochgradiger Tachycardie. Nach plötzlichem Erbrechen kommt es zehn Stunden nach der Aufnahme zum Herzstillstand, ohne daß sich das Bewußtsein noch einmal aufgehellt hat.

Sektion: Schwere diffuse, eitrige Meningitis sämtlicher Hirnbezirke einschließlich des Kleinhirns. Stellenweise Einschmelzung des oberflächlichen Hirngewebes; Pyocephalus internus.

Epikrise: Bei dem 2 Monate alten Kind handelte es sich um eine PM. Die Liquorzellzahl bei der Lumbalpunktion war mit 110/3 relativ niedrig, ein Zeichen, daß die eitrige Entzündung sich nur auf die Meningen über dem Gehirn beschränkte, während der spinale Teil nicht mitbeteiligt war. Zehn Stunden nach der Aufnahme kam es zum Exitus letalis.

Fall 2:

KG 333/59, Sylvia R., Alter: 5 1/2 Monate

Anamnese: Seit zehn Wochen hatte das Kind des öfteren Infekte der oberen Luftwege. Zwei Tage vor der Klinikaufnahme kam es zu dreimaligem Erbrechen, starker Unruhe und Fieber um 39°. Am Tag der Aufnahme traten Zuckungen an Armen und Beinen auf, Hände und Gesicht färbten sich blau und Schaum trat vor den Mund.

Befund: Das 5 Monate alte Mädchen kommt in komatösem Zustand und blaßgrau-lividem Aussehen zur Aufnahme. Es reagiert nicht auf Schmerzreize und krampft deutlich klonisch unter Bevorzugung der linken Seite. Der Blick ist ständig nach rechts gewendet. Das Kind macht sich steif, aber es besteht kein Opisthotonus; keine meningitischen Zeichen.

Lumbalpunktion:	Druck	180 mm H ₂ O
	Pandy	+++
	Zellen	6 560/3
	Eiweiß	1 800 mg%
	Kultur	Pneumococcus mucosus
	direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Sofortiger Therapiebeginn mit hochdosiertem Kristall-Penicillin in Dauerinfusion und später i. m., kombiniert mit einem Sulfonamid. Gleichzeitig werden Prednisolon, Gamma-Globulin, Sedativa, Herz- und Kreislaufmittel verabreicht. In den ersten 48 Stunden unausgesetztes Krampfen. Dann kommt es zur vorübergehenden Besserung, die Liquorzellzahl sinkt (2 376/3). Am dritten Tag wird die Atmung plötzlich unregelmäßig und oberflächlich, der Puls frequenter und kaum noch tastbar. Gleichzeitig kommt es zu einem paralytischen Ileus. 72 Stunden nach der Aufnahme tritt Herzstillstand ein.

Sektion: Es besteht eine ausgedehnte eitrige Meningo-Encephalitis, vor allem über dem Stirn- und Schläfenhirn. Im Bereich des Hirnstammes befinden sich subarachnoidale Blutungen.

Epikrise: Bei dem 5 Monate alten Kind handelte es sich um eine PM. Die Zellzahl im Liquor betrug bei der Aufnahme 6 560/3, der Eiweißgehalt 1 800 mg%. Nach vorübergehender Besserung kam es zu Atem- und Kreislaufstörungen sowie einem paralytischen Ileus. Tod durch Herzversagen 72 Stunden nach der Aufnahme.

Fall 3:

KG 1888/57, Angelika P., Alter 5 J. 2 Mon.

Anamnese: Taubstumm seit Geburt. Bereits des öfteren Otitiden. Zwei Wochen vor der Klinikaufnahme fieberhafter Infekt der oberen Luftwege. Am Tag vor der Einweisung erneut Fieber (38,4°), nachts röchelnde, angestrengte Atmung, Bewußtlosigkeit.

Befund: Das fünf Jahre alte Kind kommt moribund zur Aufnahme. Es ist stark unterkühlt (35,5°) und tief bewußtlos, die Haut marmoriert. Die unteren Extremitäten hängen schlaff und zeigen keine Reflexe; die oberen Extremitäten werden kaum bewegt, ihr Tonus ist deutlich vermindert, die Reflexe sind jedoch auslösbar. Bauchdeckenreflexe nicht vorhanden. Meningitische Zeichen lassen sich nicht prüfen. Die Atmung ist unregelmäßig.

Lumbalpunktion:	Pandy	+++
	Zellen	2 500/3
	Eiweiß	720 mg%
	Kultur u. direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Trotz der sofort eingeleiteten Therapie mit Kreislaufmitteln, Kristall-Penicillin i.m. und Chloramphenicol per Sonde sowie Prednisolon i.v. und Gamma-Globulin kommt es zu keiner Besserung des Zustandes. Eine linksseitige Facialisparese wird immer deutlicher, auch stellt sich eine Beckenbodenlähmung ein. Fünf Stunden nach der Aufnahme kommt es zu einer Verschlechterung der Atmung mit Tachycardie. Durch massive Kreislaufbehandlung bessert sich der Zustand ein wenig, aber zwei Stunden später tritt der Tod infolge Herzversagens ein.

Sektionsbefund: Es findet sich ein ausgedehnter, eitriger Prozeß im linken Mastoid, eine Osteomyelitis des linken Felsenbeines und eine beginnende Thrombophlebitis des Sinus sigmoideus und Sinus cavernosus links. Weiterhin besteht eine schwerste, eitrige Meningitis cereбрalis und spinalis, vorwiegend basal, aber auch über beiden Hemisphären ausgebildet mit Übergreifen auf das Encephalon. Gleichzeitig ist eine Bronchopneumonie zu sehen, eine Pleuritis exsudativa rechts und ein beginnender Lungenabszeß.

Epikrise: Bei dem 5 Jahre alten Kind handelt es sich um eine durch Pneumokokken hervorgerufene Encephalo-Myelo-Meningitis. Durch die Mitbeteiligung des Myelons war es zur schlaffen Parese der unteren Extremitäten gekommen. Im Verlauf der weiteren Beobachtung stellten sich auch noch eine Beckenbodenlähmung ein sowie cerebrale Symptome mit Ausbildung einer einseitigen Facialisparese. Der Liquor war übersät mit Pneumokokken. Trotz intensivster Therapie trat sieben Stunden nach der Aufnahme der Tod durch Kreislaufversagen ein.

Fall 4:

KG 1275/55, Willy-Günther H., Alter: 6 Monate

Anamnese: Drei Wochen vor Klinikaufnahme Infekt der oberen Luftwege, Fieber um 39°. Das Kind weinte auffallend viel. Nach Penicillingabe durch den Hausarzt Besserung. Einige Tage später erneut anhaltendes Fieber (39 - 40°). Am Tag vor der Aufnahme Verschlechterung des Zustandes und Erbrechen. Vom Hausarzt Einweisung in auswärtiges Krankenhaus; von dort erfolgte nach zweimaligem, rechtsseitigem Krampfen die Überweisung in die hiesige Kinderklinik. Diagnose: Meningitis.

Befund: Das 6 Monate alte Kind kommt in lebensbedrohlichem Zustand und bewußtlos zur Aufnahme. Die Gesichtsfarbe ist fahl und livide. Es bestehen deutliche Zeichen einer meningealen Reizung; die große Fontanelle ist ballonförmig vorgetrieben. Die Atmung ist unregelmäßig, gepreßt, oberflächlich und beschleunigt.

Lumbalpunktion:	Druck	stark erhöht
	Farbe	sehr trüb, xanthochrom
	Pandy	+++
	Zellen	6 080/3
	Eiweiß	372 mg%
	Kultur u. direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Sofortiges Einsetzen der Therapie mit Kristall-Penicillin und Chloramphenicol i.v., Prednisolon-Gaben und Stützung von Herz und Kreislauf. Nach 15 Stunden rechts beginnendes Krampfen, das auf die linke Seite übergreift. Nach einer Entlastungspunktion tritt ein Zwerchfellkrampf und Laryngospasmus hinzu. Am zweiten Tag treten bei gleichzeitigem Temperaturanstieg erneut Krämpfe auf, die unausgesetzt mit wechselnder Intensität anhalten und nicht zu beeinflussen sind. Das Kind erbricht laufend Hämatin; der Kreislauf verschlechtert sich ständig, die Atmung bleibt stöhnend und gepreßt. Liquorbefund: Pandy +++++, Zellen 25 000/3, Eiweiß: 1 300 mg%. Zu Beginn des vierten Tages tritt unter fortwährenden, generalisierten Krämpfen eine Cheyne-Stokes-Atmung auf, die sich auch durch regelmäßige Gaben von Analeptica nicht bessern läßt. Nach einigen Schnappatemzügen kommt es 80 Stunden nach der Aufnahme zum Exitus letalis.

Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Epikrise: Bei dem 6 Monate alten Jungen handelte es sich um eine PM. Unter der sofort eingeleiteten, hochdosierten, antibiotischen Behandlung (unterstützt durch weitere Maßnahmen) ließ sich keine Besserung erreichen. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich immer mehr, durch das Auftreten von schwersten, zentralen Atem- und Kreislaufstörungen kam es 80 Stunden nach der Klinikaufnahme zum Exitus letalis. Da keine Sektion durchgeführt wurde, bleibt ungeklärt, durch welchen cerebralen Prozeß dieses schwere, zentrale Zustandsbild ausgelöst und unterhalten wurde.

Fall 5:

KG 595/55, Wolfgang J., Alter: 11 1/2 Monate

Anamnese: Eine Woche vor der Klinikaufnahme Infekt der oberen Luftwege und Appetitlosigkeit. Drei Tage vor der Einweisung 39,5° Fieber, Erbrechen und Berührungsempfindlichkeit an den Beinen. Bis zur Aufnahme mehrmals Erbrechen und Verdrehen der Augen nach oben, jedoch keine Bewußtlosigkeit.

Aufnahmebefund: Der fast ein Jahr alte Junge kommt in somnolentem Zustand zur Aufnahme mit äußerster Berührungsempfindlichkeit und mäßig ausgeprägten meningitischen Zeichen. Zeitweise tritt ein Nystagmus rotatorius beiderseits auf. Bei jeglicher Störung schreckt das Kind aus seiner Somnolenz heraus auf, stöhnt oder schreit gellend und kommt kurzdauernd in einen Zustand motorischer Unruhe. Es besteht keine Krampfbereitschaft. Die Haut ist durchsichtig und von wächserner Blässe, das Nasenmunddreieck leicht cyanotisch. Die Trommelfelle sind trüb und ohne Reflex.

Lumbalpunktion:	Druck	270 mm H ₂ O
	Farbe	trüb, gelblich-eitrig
	Pandy	++++
	Zellen	6 656/3
	Eiweiß	516 mg%
	Kultur u. direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Nach der Lumbalpunktion wird sofort die Therapie mit 50 mg/kg Tetracyclin, Cortison und Kreislaufmitteln eingeleitet. Nach vorübergehender Besserung des Zustandes und einer ruhigen Nacht tritt eine stärkere Trübung des Bewußtseins und eine zunehmende Nackensteifigkeit auf; gleichzeitig Zellanstieg im Liquor (10 240/3). Fast 48 Stunden nach der Aufnahme plötzliches Einsetzen von Schnappatmung nach vorhergehender, auffallender Unruhe mit Schreien, ohne Verschlechterung des Kreislaufs. Zwanzig Minuten später plötzlicher Atemstillstand, der nicht mehr zu beeinflussen ist.

Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Epikrise: Bei dem fast ein Jahr alten Kind lag eine schwere PM vor, die sich durch die sofort eingeleiteten, therapeutischen Maßnahmen nicht mehr beeinflussen ließ. Es kam am Tag nach der Aufnahme zu einem zunehmenden Verfall, der in einen zentral ausgelösten Tod auslief.

Fall 6:

KG 835/53, Karl G., Alter: 7 Wochen

Anamnese: Seit Geburt Schnupfen. Am Tag vor der Klinikaufnahme Nahrungsverweigerung, Verdrehen der Augen und einmal kurzes Krampfen.

Aufnahmebefund: Das sieben Wochen alte Kind kommt in desolatem Zustand und völlig ausgekühlt zur Aufnahme (35°). Hautfarbe blaß, Extre-

mitäten blau. Der Säugling ist nicht bei Bewußtsein, er verdreht die Augen und fixiert nicht. Die große Fontanelle ist stark vorgewölbt bei maximal klaffenden Schädelnähten. Die Atmung ist erschwert, oberflächlich und unregelmäßig, der Puls nicht palpabel. Der Tonus der Extremitäten ist stark erhöht, das Kind ist krampfbereit und krampft auch nach kurzer Zeit an Extremitäten und Gesicht. Die Trommelfelle sind graurot und ohne Reflexe.

Subokzipitalpunktion:	Druck	nicht erhöht
	Pandy	++
	Zellen	568/3
	Eiweiß	3 400 mg%
	Kultur u. direkt	Pneumokokken

Fontanellenpunktion:	Pandy	++++
	Zellen	mehr als 80 000/3
	Eiweiß	7 600 mg%

Therapie und Verlauf: Obwohl sofort Penicillin, Sulfonamide und Chlortetracyclin verabreicht werden, zusätzlich O₂-Zufuhr und Stützung von Herz und Kreislauf, gelingt es nicht, das Kind aus dem lebensbedrohlichem Zustand herauszubringen. Der Puls wird nicht tastbar, die Atmung bleibt unregelmäßig. Da offensichtlich bereits Verklebungen der Liquorräume bestehen, wird versucht, durch Fontanellenpunktion Penicillin (2 x 10 000 IE Kristall-Penicillin) an den Hauptort der Entzündung zu bringen. Jedoch 20 Stunden nach der Aufnahme stellt sich der Tod infolge zentraler Atem- und Kreislaufstörungen ein.

Sektionsbefund: Es besteht eine eitrige Meningitis, vornehmlich an der Konvexität, mit leichtem encephalitischem Einschlag. Gleichzeitig findet sich eine eitrige Otitis media beiderseits, eine Bronchopneumonie und Pleuritis.

Epikrise: Es handelte sich bei dem 7 Wochen alten Säugling um eine PM. Die Liquorzellzahl betrug (bei Fontanellenpunktion) mehr als 80 000/3. Trotz sofort einsetzender, intensiver Behandlung trat 20 Stunden nach der Aufnahme der Tod ein.

Fall 7:

KG 631/53, Klaus-Peter W., Alter: 3 Monate

Anamnese: Zwei Tage vor der Klinikaufnahme schrie das Kind viel und

war auffallend unruhig. Einen Tag später hatte es 40,2° Fieber, weinte und jammerte unentwegt und war sehr schreckhaft. Am Tag der Einweisung stark vorgewölbte Fontanelle, Nackensteifigkeit und mehrmaliges Erbrechen. Drei Wochen vorher schwerer grippaler Infekt mit Hyperpyrexie.

Aufnahmebefund: Das drei Monate alte Zwillingsskind kommt in stark benommenem Zustand zur Aufnahme. Die Atmung ist oberflächlich und stöhnend, die große Fontanelle stark vorgewölbt. Es besteht eine Ptosis beiderseits.

Lumbalpunktion:	Druck	190 mm H ₂ O
	Pandy	+++
	Zellen	5 280/3
	Eiweiß	1 068 mg%
	Kultur	Pneumococcus mucosus
	direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Trotz der sofort eingeleiteten Therapie mit Oxytetracyclin und Sulfonamiden sowie 3 x 5 000 IE Penicillin intrathekal und Stützung von Herz und Kreislauf verschlechtert sich der Zustand des Kindes zusehends. Bei einer Subokzipitalpunktion beträgt die Zellzahl bereits 32 000/3. Die Temperatur steigt auf über 41°, das Kind ist jetzt tief bewußtlos. Es treten zentrale Atemstörungen auf in Form von Schnappatmung, übergehend in Biotsche Atmung. Bei einer nochmaligen Punktion (SOP) kann bereits, infolge der Verklebungen, kein Liquor mehr gewonnen werden. Acht Stunden nach der Aufnahme kommt es zum Exitus letalis.

Sektionsbefund: Es handelt sich um eine Meningitis purulenta im Bereich der Konvexität und Basis. Das ganze Hirn ist eingebettet in einen schleimigen, schmierigen Eiter, der auch das Ventrikelsystem ausfüllt. Es besteht ein Hydrocephalus occlusus externus mit Kompression der Hirnwindungen. Als Nebentbefund ist eine Bronchopneumonie vorhanden.

Epikrise: Bei dem 3 Monate alten Säugling handelte es sich um eine PM. Bei relativ wenig Zellen (LP: 5 280/3) war der Liquor überschwemmt mit Pneumokokken, Verklebungen der Liquorräume bestanden bereits. Trotz massiver antibiotischer Therapie stieg die Zellzahl an (SOP: 32 000/3). Es kam zu hyperpyretischen Temperaturen und unter dem Bild zentraler Atemstörungen trat der Tod acht Stunden nach der Aufnahme ein.

Fall 8:

KG 1/53, Waltraud W., Alter: 5 Monate

Anamnese: Zwei Tage vor der Klinikaufnahme Unruhe und stöhnende Atmung. Am nächsten Tag Fieber um 40°, Auftreten von Krämpfen, Bewußtlosigkeit und Blässe. Im Laufe des Tages mehrere Male Zuckungen an beiden Armen, linkem Bein und im Gesicht, Blickwendung nach rechts. Am Tag der Einweisung wiederum Krämpfe, Wischbewegungen, starke Unruhe und Fieber um 40°.

Aufnahmebefund: Der fünf Monate alte Säugling kommt in bewußtlosem Zustand zur Aufnahme. Es besteht eine hochgradige Blässe, das Mund-dreieck ist cyanotisch. Das Kind reagiert nicht auf Schmerzreize; die Reflexe sind erheblich gesteigert, die Pupillen reaktionslos. Klonische Krämpfe der rechten Extremitäten, später übergehend auf die linke Seite. Die Atmung ist oberflächlich, röchelnd und gepreßt. Peripherer Puls nicht tastbar. Herzaktion 180/min.

Lumbalpunktion:	Druck	250 mm H ₂ O
	Farbe	stark getrübt
	Pandy	++++
	Zellen	200/3
	Eiweiß	940 mg%
	Kultur	Pneumokokken
	u. direkt	

Therapie und Verlauf: Sofortige Verabreichung von Penicillin und Sulfonamiden, Analeptica, krampflösenden Mitteln sowie Herz- und Kreislaufmitteln kann den foudroyanten Verlauf nicht aufhalten. Die Krämpfe halten unausgesetzt an. Unter weiterer Zunahme der Atem- und Kreislaufähmung tritt zwei Stunden nach der Aufnahme der Tod nach einigen Schnappatemzügen ein.

Sektionsbefund: Es besteht eine eitrige Meningitis der Konvexität, vornehmlich über der linken Hemisphäre.

Epikrise: Bei dem 5 Monate alten Mädchen handelte es sich um eine foudroyant verlaufende PM. Das Kind kam bereits in reaktionslosem und bewußtlosem Zustand mit den Zeichen zentraler Atem- und Kreislaufstörungen zur Aufnahme. Bei nur wenig Zellen (200/3) im spinalen Teil der Liquorräume bestand eine starke Trübung des Liquors, hervorgerufen durch den Bakterienreichtum. Zwei Stunden nach der Aufnahme kam es zum Atemstillstand.

Fall 9:

KG 1876/52, Günther Sch., Alter: 8 Monate

Anamnese: Seit einer Woche Infekt der oberen Luftwege. Zwei Tage vor der Einweisung Temperatur um 40°, Vorwölbung der großen Fontanelle und Krämpfe, jedoch des öfteren Erbrechen. In der Nacht vor der Aufnahme Unruhe, fortwährendes Wimmern und zeitweise Krämpfe mit Verdrehen der Augen.

Aufnahmebefund: Der 8 Monate alte Knabe kommt in schwerkrankem und stark somnolentem Zustand zur Aufnahme. Die Haut ist blaß-livide, die große Fontanelle vorgewölbt. Das Kind bietet deutlich die Zeichen einer Kreislautschwäche, der Puls ist kaum tastbar, Tachycardie, paukende Töne über allen Ostien. Es besteht kein deutlicher Meningismus, kein Opisthotonus.

Lumbalpunktion:	Druck	410 mm H ₂ O
	Pandy	+++
	Zellen	2 780/3
	Eiweiß	272 mg%
	Kultur u. direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Obwohl Penicillin i.v., i.m. und i.th. sowie Sulfonamide, Herz- und Kreislaufmittel gegeben werden, verschlechtert sich der Zustand des Säuglings zusehends. Die große Fontanelle bleibt auch nach einer zweiten Punktion und Ablass von 20 ml Liquor stark vorgewölbt. Meningitische Symptome sind nicht nachweisbar. Die Somnolenz nimmt zu und geht schließlich in einen soporösen Zustand über. Bei anhaltender Tachycardie kommt es zu einer Verschlechterung der Hautdurchblutung, das Kind sieht blaß-livide und wächst aus. Es wird schließlich komatös und stirbt vier Stunden nach der Aufnahme an einem zentralen Versagen von Atmung und Kreislauf unter Hämatinerbrechen.

Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Epikrise: Bei dem 8 Monate alten Kind handelte es sich um eine PM. Auffallend war der starke Pneumokokkenbefall des Liquors. Trotz der sofort eingeleiteten, intensiven Behandlung kam es nach vier Stunden zum Tod durch zentrales Atem- und Kreislaufversagen.

Fall 10:

KG 1528/52, Elke K., Alter: 1 Jahr

Anamnese: Im Alter von zehn Wochen drei Tage lang Krämpfe, anschließend 13-wöchige Krankenhausbehandlung wegen Tetanie, Pneumonie und Ernährungsstörungen. Danach gute Entwicklung. Sieben Wochen vor der jetzigen Erkrankung erstmals wieder Krämpfen, begleitet von Blauwerden und Bewußtlosigkeit. Vom Hausarzt als "Zahnkrämpfe" gedeutet. Drei Tage vor der Klinikaufnahme Brechreiz und Fieber zwischen 39 und 40°. Am Tag vor der Einweisung Unruhe und Bewußtlosigkeit, etwas später Krämpfen mit dem rechten Bein. Auf dem Transport in die Klinik bereits Auftreten von Atemstörungen.

Aufnahmebefund: Das ein Jahr alte, dystrophe, blasse Mädchen kommt bewußtlos zur Aufnahme. Die große Fontanelle ist stark vorgewölbt. Die unteren Extremitäten sind tonuslos, in den oberen besteht ein starker Spasmus; der Kopf hängt schlaff. Die Atmung ist oberflächlich und arrhythmisch.

Lumbalpunktion: Kein Liquor zu gewinnen.

Subokzipitalpunktion:	Pandy	+
	Zellen	3 500/3
	Eiweiß	166 mg%
	Kultur u. direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Die Behandlung wird sofort mit Penicillin und Sulfonamiden sowie Analeptica, Herz- und Kreislaufmitteln begonnen. Jedoch kommt es kurz nach der Aufnahme zu einem Atemstillstand, der als akutes Hirndruckzeichen aufgefaßt wird. Nach einer sofort durchgeführten Subokzipitalpunktion kommt die Atmung wieder in Gang. Es treten Krämpfe an den unteren Extremitäten auf. Vier Stunden nach der Aufnahme tritt erneut ein Atemstillstand auf, der trotz allen therapeutischen Bemühens nicht mehr zu beeinflussen ist.

Sektionsbefund: Ausgedehnte, eitrige Meningitis über der Konvexität und an der Basis. Hydrocephalus internus; Hirndruckzeichen.

Epikrise: Es handelte sich bei dem ein Jahr alten Kind um eine schwere PM. Infolge des bestehenden Hirndrucks trat vier Stunden nach der Aufnahme der Tod durch Atemstillstand ein.

Fall 11:

KG 1634/49, Rudi B., Alter: 7 Wochen

Anamnese: Drei Tage vor der Klinikaufnahme plötzlich Fieber bis zu 39° . In den folgenden beiden Tagen Unruhe, Berührungsempfindlichkeit und Vorwölbung der großen Fontanelle, woraufhin die Einweisung in die Klinik erfolgte.

Aufnahmebefund: Der 7 Wochen alte, eutrophe Säugling kommt in benommenem Zustand und mit blaugelber Hautfarbe zur Aufnahme. Die große Fontanelle ist stark vorgewölbt, andere meningitische Zeichen nur schwach positiv. Das Kind stöhnt und zeigt eine deutliche Nasenflügelatmung.

Lumbalpunktion:	Pandy	+++
	Zellen	320 /3
	Eiweiß	638 mg%
	Kultur u. direkt	Pneumokokken

Therapie und Verlauf: Es wird sofort die Therapie mit Penicillin i.m. und intracisternal, Sulfonamiden, Herz- und Kreislaufmitteln eingeleitet. Obwohl häufig zur Entlastung punktiert wird, bleibt die große Fontanelle stark vorgewölbt. Die Liquorzellzahl beträgt jetzt 3000/3. Am zweiten Behandlungstag setzt nach einer anfänglichen, scheinbaren Besserung erneut eine Verschlechterung ein mit Krämpfen und zentralen Atemstörungen. Es kommt zu einem sichtbaren Verfall und schließlich 45 Stunden nach der Aufnahme zum Tod durch Lähmung des Atemzentrums.

Sektionsbefund: Es findet sich eine diffuse, eitrige Meningitis (Basis und Konvexität) und Ependymitis. Gleichzeitig besteht eine Otitis media purulenta beidseitig, eine diffuse eitrige Pleuritis rechts und eine abszedierende Bronchopneumonie der rechten Lunge.

Epikrise: Es handelte sich bei dem 7 Wochen alten Säugling um eine PM an der Basis und über der Konvexität. Nach einer anfänglichen Besserung kam es trotz intensiver Therapie zum Auftreten von Krämpfen und schließlich nach 45 Stunden zum Tod infolge zentraler Atemstörungen.

Fall 12:

KG 855/48, Dieter H., Alter: 4 1/2 Monate

Anamnese: Acht Tage vor der Klinikaufnahme Auftreten von Krämpfen und Temperaturen zwischen 40 und 40,5°. Bis zur Einweisung wiederholtes Krampfen täglich, jedoch Absinken des Fiebers auf 38°.

Aufnahmebefund: Der vier Monate alte Säugling kommt in benommenem Zustand zur Aufnahme. Es besteht ein starker Opisthotonus und ausgeprägte Nackensteifigkeit. Die große Fontanelle ist gespannt und der Blick starr. Zeitweise kommt es zu einem schrillen Aufschreien und häufig zu klönisch-tonischen Krämpfen.

Lumbalpunktion:	Zellen	383/3
	Kultur	Pneumokokken
	direkt	Streptokokken

Therapie und Verlauf: Für 15 Tage erhält das Kind täglich 0,5 g/kg Sulfonamid, am 1. und 9. Krankheitstag zusätzlich jeweils 50 000 IE/kg Penicillin. Die Zellzahl steigt auf 1 792/3 am vierten Tag, auch halten die Krämpfe weiter an. Da es zu keiner Heilung kommt, holen die Eltern das Kind gegen Revers am 15. Tag nach Haus, wo es zwei Tage später stirbt.

Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Epikrise: Bei dem fast 5 Monate alten Säugling handelte es sich um eine PM. Hohe Sulfonamiddosen und zweimalige Penicillingaben konnten das schwere Krankheitsbild nicht beeinflussen. Am 15. Tag gegen Revers nach Hause entlassen, wo es zwei Tage später stirbt.

2. Zusammenfassende Betrachtung zu den Todesfällen

Zwölf Kinder überlebten die PM nicht; bei acht von ihnen konnte eine Sektion durchgeführt werden. Diese ergab in allen Fällen eine ausgedehnte eitrige Entzündung der Meningen, besonders im Bereich der Konvexität, teilweise war bereits oberflächliches Hirngewebe eingeschmolzen und die Ventrikelräume mit Eiter gefüllt. Die spinalen Meningen waren in den meisten Fällen unbeteiligt.

Dieser Befund erklärt auch die auffällige Diskrepanz zwischen dem Liquorbefund bei der Lumbalpunktion, wo oft nur eine geringe Zellvermehrung gefunden wurde, und der ausgedehnten Eiterbildung über den oberen Hirnbezirken.

Auch Bradford (15) (in Nelson: Textbook of Pediatrics) beschreibt als eine Eigentümlichkeit der PM, daß die ausgedehnte, eitrige und fibrinöse Exsudatbildung in stärkstem Maß über den Hirnvorderlappen und weniger an der Hirnbasis ausgeprägt ist, während die spinalen Meningen gewöhnlich nur leicht mitbeteiligt sind.

Im Gegensatz dazu steht die Auffassung von Glanzmann (35) (s. S.6), der die PM in Analogie zur Meningokokken-Meningitis in verschiedene Verlaufsformen einteilt. Entsprechend der perakuten Meningokokkensepsis (Waterhouse-Friderichsen) schließt er auf eine foudroyant verlaufende PM. Glanzmann (35) deutet die geringe Zellvermehrung im Liquor bei der Lumbalpunktion als "darniederliegende zelluläre Abwehr". Betrachtet man aber vorliegende Todesfälle, so zeigten sich bei allen Kindern, die im lumbalen Liquor massenhaft Pneumokokken und nur wenig Zellen aufgewiesen hatten, bei der Sektion ausgedehnte Befunde an den oberen Meningen, besonders über der Konvexität. Beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom, bei dem ebenfalls kaum eine Zellvermehrung im Liquor nachweisbar ist, sehen die Meningen aber fast immer zart, glatt und spiegelnd aus, so daß die Parallele, die Glanzmann (35) zwischen beiden Krankheitsbildern zieht, auf Grund des Sektionsbefundes fraglich erscheinen muß.

VI. KATAMNESEN

1. Die Bedeutung der katamnestischen Erhebungen

Infolge der ständig verbesserten Therapie sank die Letalitätsrate der PM in den letzten 25 Jahren laufend ab. In gleichem Maße nahm jedoch die Zahl der Defektheilungen zu, welche bei Klinikentlassung oft noch unerkannt bleiben und erst als Spätschäden bemerkt werden. Somit erlauben erst katamnestische Erhebungen ein Urteil über den Therapieerfolg.

Zur Überprüfung der Behandlungsergebnisse wurde daher auch der weitere Lebensweg der Kinder verfolgt, die von 1948 bis 1963 (März) in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik wegen einer PM stationär behandelt wurden.

2. Methodik

Von 65 Patienten, die im Alter von einer Woche bis zu 14 Jahren an PM erkrankten, starben 12 (18%). An die Eltern der 53 überlebenden Kinder wur-

de im Rahmen dieser Arbeit (sechs Monate bis 15 Jahre nach der Erkrankung) folgender Fragebogen gesandt:

Universitäts-Kinderklinik Mainz
Direktor: Prof. Dr. Köttgen

Mainz, den
Langenbeckstraße 1

Sehr geehrter Herr !
Sehr geehrte Frau !

Ihr Kind , geb. am , hat in der Zeit vom
bis in unserer Klinik gelegen. Es wurde damals wegen einer eitrigen
Hirnhautentzündung eingewiesen und behandelt.

Wir wären nun sehr daran interessiert zu hören, wie es dem Kind in der Zwischenzeit ergangen ist, um unsere Behandlungsergebnisse zu überprüfen. Dabei interessiert uns ganz allgemein, ob nach Ihrer Meinung das Kind seine Erkrankung störungsfrei überstanden hat oder ob irgendwelche Folgeerscheinungen nach der schweren Erkrankung zurückgeblieben sind.

Ist das Kind jetzt körperlich und geistig völlig altersgemäß entwickelt?

Sind Störungen beim Hören und Sehen aufgetreten?

Hat das Kind späterhin Krämpfe bekommen?

Sind Ihnen andere Schäden aufgefallen?

Herr Oberarzt Professor Dr. Friederiszick hat mich mit der Bearbeitung dieser Fragen beauftragt.

Für die zukünftige Behandlung unserer kleinen Patienten wäre Ihre Antwort für uns von großem Wert.

Wir wären Ihnen für eine baldige Antwort sehr dankbar. Bitte verwenden Sie die Rückseite dieses Bogens und den beiliegenden Umschlag.

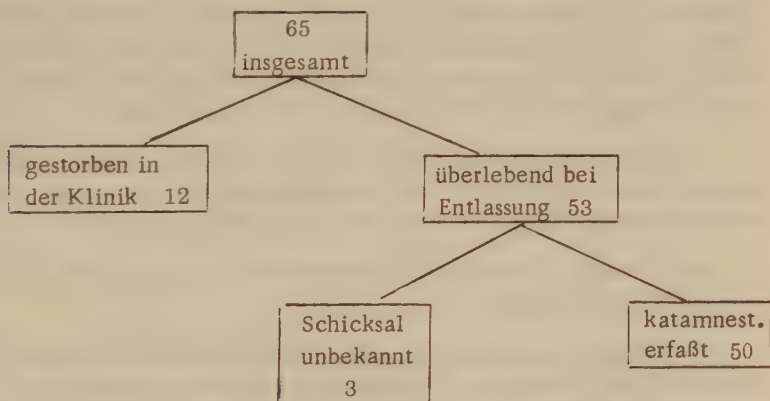
Mit freundlichen Grüßen

Ihr

Die Fragen waren bewußt einfach gehalten, um die Eltern nicht durch wissenschaftliche Ausdrücke und viele Einzelheiten zu verwirren, denn die Erfahrung lehrt, daß komplizierte Fragebögen nicht oder nur ungenügend beantwortet werden. Schon diese einfach gehaltene Form bereitete einem Teil der Eltern Schwierigkeiten. Wir erhielten jedoch in allen Fällen wertvolle Hinweise, die bei manchen durch eine schriftliche Nachfrage noch erweitert werden konnten.

Über 39 Patienten erhielten wir auf diese Weise Auskunft, ein Teil von ihnen kam zusätzlich zur ambulanten Nachuntersuchung in die Poliklinik oder beantwortete die Fragen mit Hilfe des Hausarztes. Fünf Kinder kamen nur in die Poliklinik und sechs wurden zur Klärung der Katamnese persönlich aufgesucht. Dabei stellte sich heraus, daß die Angehörigen nicht wegen besonders schwerer Spätfolgen, sondern aus Zeitmangel oder Vergeßlichkeit nicht geantwortet hatten. Das Schicksal von drei Patienten blieb trotz aller Bemühungen unbekannt; bei dem einen liegt die Erkrankung drei, bei den zwei anderen zwölf Jahre zurück.

Abb. 13: Katamnesen 1948 - 1963



Insgesamt konnte der weitere Lebensweg von 50 (94%) der überlebenden Kinder aufgeklärt werden. Zum Vergleich seien die Zahlen von einigen Autoren genannt, die katamnestiche Ergebnisse über eitrige Meningitiden veröffentlichten (Tabelle 10).

Tabelle 10: Anzahl der Kinder, die nach überstandener eitriger Meningitis katamnestisch erfaßt werden konnten

Autoren	Ausgangszahl	davon erfaßt	%
Bergstrand u. Mitarb. (12)	85	77	91 %
Cavellat u. Mitarb. (17)	71	50	70 %
Gregersen (37)	447	400	90 %
Hottinger (41)	94	51	54 %
Hüther u. Kienitz (43)	207	117	56 %
Kresky u. Mitarb. (59)	131	80	61 %
Külz (60)	129	100	77 %
in Mainz	53	50	94 %

Die eitrige Hirnhautentzündung wird wohl von allen Eltern als besonders schwere Krankheit angesehen. Immer wieder kam in den Briefen zum Ausdruck, wie dankbar sie seien, daß ihr Kind noch lebe bzw. geheilt sei. Als Beispiel mögen einige Auszüge aus den Zuschriften dienen.

... Bei dieser Gelegenheit möchte ich Ihnen nochmals von ganzem Herzen danken, zumal Sie meinen Sohn Wolfgang nicht nur allein geistig wieder ganz geheilt haben, sondern ihm auch das Leben gerettet haben ...

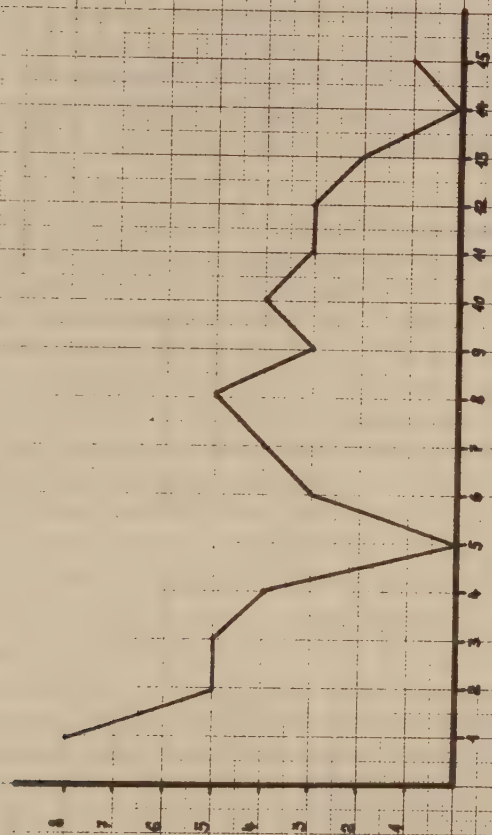
... Für die Mühe, die Sie sich damals um den Kleinen gaben, danke ich Ihnen nochmals herzlich ...

... So dürfen wir uns unseres gesunden Kindes erfreuen und danken Gott, den Ärzten und Schwestern, die ihm eine gute Pflege angedeihen ließen, von ganzem Herzen ...

... Wir sind uns dessen bewußt, daß unsere Tochter die schwere Erkrankung damals überhaupt nur durch die hervorragende ärztliche Betreuung sowie die liebevolle, gewissenhafte Pflege in Ihrem Haus überstanden hat. Wir sind froh und dankbar, daß wir unser Kind noch haben dürfen, obwohl sehr ernste Folgen zurückgeblieben sind, die uns wohl zeitlebens viel Kummer und Sorge machen werden...

Abb. 44: Zeitabstand zwischen Entlassung aus der Klinik und Erhebung der Katamnese nach Pneumokokken-Meningitis bei 50 Kindern

Anzahl der Fälle



bis zu ... Jahren
liegt die Erkrankung zurück

... Möchte mich bei dieser Gelegenheit noch aufs herzlichste bedanken für alles, was für meinen kleinen Jungen in der Klinik getan wurde ...

3. Ergebnisse

Von den 50 Patienten, von denen katamnestische Befunde vorliegen, haben 27 bis heute die Krankheit störungsfrei überstanden. Bei den restlichen 23 (46%) Kindern reichen die Dauerfolgen von schweren organischen Leiden, wie Taubheit und Paresen, bis zu leichteren Störungen, im Sinne von Wetterföhligkeit und Nervosität. Daher teilt man am besten in Anlehnung an Hütther und Kienitz (43) die Schäden in zwei große Gruppen ein: Auf der einen Seite die organischen Veränderungen, die ohne Schwierigkeiten als Folgeerscheinungen der vorausgegangenen Hirnhautentzündung zu erklären sind, und auf der anderen Seite die vegetativ-nervösen und psychischen Störungen leichteren Grades.

Die Bewertung dieser zweiten Gruppe und ihre Einstufung als Folge einer abgelaufenen eitrigen Meningitis erscheint schwierig, da die geklagten Beschwerden größtenteils subjektiver Art sind und nicht immer objektiv nachgeprüft werden können. Diese psychonervösen Störungen können auch auftreten, ohne daß die betreffenden Kinder jemals eine Hirnhautentzündung durchgemacht haben und sind als Ausdruck einer gesteigerten vegetativen und psychischen Labilität zu werten. Daher werden diese Störungen, bei denen die Möglichkeit eines zufälligen Zusammentreffens besteht, den organischen Defektheilungen als fragliche Dauerschäden gegenübergestellt. Bemerkenswert ist jedoch, daß von vielen Autoren ebenfalls eine große Zahl derartiger "Folgen" beschrieben werden (Cavellat und Mitarbeiter (17), Gregersen (37), Hütther und Kienitz (43), Kresky und Mitarbeiter (59), Külz (60)).

Es tritt hier die Frage auf, ob und inwieweit man die PM für die jetzigen Leiden ätiologisch verantwortlich machen kann. Dies ist, wie Koller (58) gezeigt hat, nur dann möglich, wenn bestimmte methodische Voraussetzungen erfüllt sind. Ob tatsächlich eine Häufung der beobachteten Störungen gegenüber der Normalbevölkerung vorliegt und ob eine solche Häufung eindeutig durch die PM bedingt ist, ließe sich nur in Vergleichsreihen nachweisen. Solche Vergleichsreihen würden aber den Rahmen der vorliegenden Arbeit weit überschreiten, daher muß sich auf die Mitteilung von Häufigkeiten innerhalb der Gruppe der Pneumokokkenmeningitis beschränkt werden. Da jedoch in der Literatur immer wieder dieselben Spätschäden nach PM beschrieben werden, kann man mit einer gewissen Berechtigung annehmen, daß solche Spätfolgen auf die PM zurückzuführen sind.

a. Organische Dauerschäden

Nach überstandener PM sind bei 12 (24%) Kindern (von 50 katamnestisch erfaßten) schwere Spätfolgen aufgetreten. Die Schäden sind zum Teil miteinander kombiniert, so haben

6 Kinder	1 Defekt,
3 Kinder	2 Defekte,
3 Kinder	3 Defekte.

Bei vier Kindern besteht gleichzeitig eine psychonervöse Störung leichteren Grades. Eine Übersicht über die organischen Dauerschäden (die alle von einem Arzt - Hausarzt, Poliklinik etc. - diagnostiziert wurden) gibt folgende Tabelle:

Tabelle 11: Organische Dauerschäden nach Pneumokokken-Meningitis

1. Taubheit	4
2. Gleichgewichtsstörungen	1
3. Schwerhörigkeit	1
4. Blindheit	1
5. Schwere Intelligenzdefekte	5
6. Schielen	2
7. Extremitätenparesen	5
8. Epileptische Anfälle	1
9. Hydrocephalus	1
10. Adipositas +++	2

ad 1.

Von den vier Kindern mit Taubheit sind drei in einer Taubstummschule. Bei allen trat die Gehörlosigkeit erst als Folge der PM auf. Keines der Kinder hatte Streptomycin während der Behandlung bekommen.

Gehörschäden treten insbesondere nach PM auf (Hüther und Kienitz (43), Smith (90)). Zwei von 19 Kindern, die Külz (60) nach überstandener PM nachuntersuchte, waren taubstumm. Ebenso berichten Koch und Mitarbeiter (46), daß bei der Klinikentlassung von 81 Patienten nach PM 10 gehörlos waren.

Bergstrand und Mitarbeiter (12) stellten bei 77 Katamnesen fünfmal und Kresky und Mitarbeiter (59) bei 80 Katamnesen achtmal Taubheit fest. Diese beiden Angaben lassen sich jedoch nur bedingt zum Vergleich heranziehen,

da die Autoren über alle eitrigen Meningitiden zusammengefaßt (das heißt nicht aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Erregern) berichten.

ad 2 - 4.

Gleichgewichtsstörungen machen sich bei einem Kind bemerkbar, und zwar in vorübergehendem starken Schwanken und verstärktem Stolpern bei schnellem Lauf. Bei einem Kind kam es im Anschluß an die Erkrankung zu Schwerhörigkeit, bei einem anderen zu Blindheit durch Opticusatrophie.

ad 5.

Fünf Kinder weisen schwere Intelligenzdefekte auf. Bei einem ist der Zusammenhang mit der überstandenen Meningitis fraglich, da bei diesem Kind eine Little'sche Erkrankung vorliegt. In den anderen vier Fällen handelt es sich bei drei Kindern um leichtere Schwachsinnformen und bei dem vierten um Idiotie.

Külz (60) fand bei 19 Patienten, die er nach abgelaufener PM nachuntersuchte, fünfmal Deбилität und einmal Idiotie.

Intelligenzstörungen können im Anschluß an jede Form der eitrigen Hirnhautentzündung auftreten. Hüther und Kienitz (43) berichten von 22 Intelligenzdefekten bei 117 Katamnesen, Cavellat und Mitarbeiter (17) über 14 von 50, Bergstrand und Mitarbeiter (12) über 5 von 77 und Gregersen (37) über 42 von 400.

ad 6.

Bei zwei Kindern trat nach der Erkrankung eine Abducensparese rechts auf, die vorher nicht bestanden hatte. Ein Zusammenhang mit der Meningitis kann daher angenommen werden.

ad 7.

Extremitätenparesen blieben in fünf Fällen als Defekt zurück. Es handelt sich zweimal um eine Tetraplegie und dreimal um eine Hemiplegie.

Külz (60) beschreibt bei 19 katamnestisch erfaßten Fällen drei spastische Tetraplegien.

Nach eitrigen Hirnhautentzündungen ganz allgemein fanden Hüther und Kienitz (43) bei Nachuntersuchungen in 3 von 117, Bergstrand und Mitarbeiter (12) in 7 von 77 und Cavellat und Mitarbeiter (17) in 6 von 50 Fällen Paresen.

ad 8 - 10.

Nur bei einem Kind kam es nach abgelaufener PM zu epileptischen Anfällen, die auch heute noch zeitweise auftreten.

Ein Hydrocephalus internus bildete sich nur in einem Fall aus.

Bei zwei weiteren Kindern kam es nach der Erkrankung zu einer extremen Adipositas.

b. Vorübergehende organische Schäden

Drei Kinder hatten im Anschluß an die abgelaufene PM vorübergehend folgende Schäden:

Gleichgewichtsstörungen	2
Manifeste Krämpfe	2

Volker G.:

PM im Alter von 4 Monaten. Bei Entlassung unauffällig. Später wurden Gleichgewichtsstörungen festgestellt, an denen er bis zu seinem 5. Lebensjahr litt; seit fünf Jahren ist er beschwerdefrei.

Manfred M.:

PM im Alter von drei Jahren. Bei Entlassung fragliche Taubheit. Gleichgewichtsstörungen bis ein Jahr nach der Erkrankung. Taubheit besteht noch heute.

Burkhardt R.:

PM mit 3 Monaten. Bei Entlassung: o.B. Ein Jahr lang des öfteren Krampfanfälle, die eine zweimalige stationäre Behandlung erforderlich machten. Seit zwei Jahren kein erneutes Auftreten von Krämpfen.

Jürgen B.:

PM im Alter von 2 Monaten. Bei Entlassung unauffällig. Bis drei Jahre nach der Erkrankung unklare Krämpfe mit Bewußtseinsverlust. Seit drei Jahren keine Krämpfe mehr. EEG normal.

c. Psychonervöse Störungen

Bei 15 Kindern traten nach der überstandenen PM vegetativ-nervöse und psychische Störungen leichteren Grades auf, die als fragliche Dauerfolgen angesprochen werden müssen. Vier Kinder haben gleichzeitig einen organischen Dauerschaden.

Die Störungen kamen ebenfalls zum Teil kombiniert vor.

7 Kinder	1 Störung
2 Kinder	2 Störungen
3 Kinder	3 Störungen
1 Kind	4 Störungen
2 Kinder	5 Störungen

Folgende Tabelle 12 gibt eine Übersicht über die psychonervösen Störungen, die im wesentlichen auf Angaben der Eltern zurückgehen.

Tabelle 12: Psychonervöse Störungen nach Pneumokokken-Meningitis

1. Nervosität	2
2. Schreckhaftigkeit	2
3. Angstzustände	2
4. Wetterfühligkeit	6
5. Kopfschmerzen	6
6. Leichtere Intelligenzstörungen	5
7. Sprachstörungen	6
8. Infektkrämpfe	2
9. Affektkrämpfe	1
10. Verhaltensstörungen	2

ad 1 - 5.

Bei zwei Kindern kam es nach abgelaufener PM zu starker Nervosität, Schreckhaftigkeit und nächtlichen Angstzuständen.

Ein Zusammentreffen ähnlicher Störungen wurde von verschiedenen Autoren beobachtet (Cavellat und Mitarbeiter (17), Kresky und Mitarbeiter (59), Külz (60)). Hüther und Kienitz (43) fanden bei 117 katamnestisch erfaßten Patienten, die an einer der verschiedenen Typen der eitrigen Meningitis erkrankt waren, in 28 Fällen starke Nervosität.

Kopfschmerzen treten bei sechs Kindern gehäuft auf, besonders bei Witterungsumschlag. Dasselbe beobachtete Külz (60) in 5 Fällen von 19, die nach PM nachuntersucht wurden.

Immer wiederkehrende, starke Kopfschmerzen zählen auch bei anderen Autoren, die, über alle Formen der eitrigen Hirnhautentzündung zusammengefaßt, katamnestische Untersuchungen veröffentlicht haben, zu den häufigsten Spätfolgen; sie kommen bei 10% aller erfaßten Patienten vor (Cavellat und Mitarbeiter (17), Gregersen (37), Hüther und Kienitz (43), Kresky und Mitarbeiter (59)).

ad 6.

In fünf Fällen wurden Intelligenzstörungen leichteren Grades beobachtet. Es handelt sich hierbei um eine im Vergleich zu Geschwistern und Altersgenossen auffällige geistige Rückständigkeit, die jedoch gegen die Schwachsinnformen abgrenzbar ist. Da diese Schäden bei solchen Kindern aufgetreten sind, die erst in den letzten fünf Jahren wegen PM behandelt wurden, wäre es angeraten, ihre weitere geistige Entwicklung in den kommenden Jahren zu verfolgen.

Diesen Kindern mit Intelligenzstörungen stehen zehn andere gegenüber, die in der Schule befriedigende Leistungen zeigen, fünf von ihnen besuchen ein Gymnasium.

ad 7.

Bei sechs Kindern ist die Aussprache verwaschen und undeutlich, sie stottern teilweise und sprechen schleppend und zögernd.

Külz (60) fand bei seinen Nachuntersuchungen in 3 von 19 Fällen eine retardierte Sprachentwicklung und Koch und Mitarbeiter (54) bei einem von 81 Kindern, die nach geheilter PM aus der Klinik entlassen wurden.

Kresky und Mitarbeiter (59) beobachteten bei katamnestischen Erhebungen bei 14 von 80, Hüther und Kienitz (43) bei 3 von 117 Patienten Stottern und Sprachrückstände (in beiden Fällen handelt es sich wiederum um Meningitis purulenta allgemein).

ad 8 - 9.

Zwei Kinder, die auch im akuten Stadium der PM gekrampft hatten, bekommen seitdem Krämpfe bei fast allen fieberhaften Infekten.

Ein anderes Kind leidet unter Affektkrämpfen. Es wird beim Schreien blau und hält die Luft an. Obwohl die Krämpfe erst seit der Erkrankung auftreten, können sie nicht mit Sicherheit als unmittelbare Meningitisfolge gedeutet werden.

ad 10.

Verhaltensstörungen nach überstandener Hirnhautentzündung werden von verschiedenen Autoren beschrieben (Gegersen (37), Koch und Mitarbeiter (54), Kresky und Mitarbeiter (59)).

Cavellat und Mitarbeiter (17) teilen diese in zwei Gruppen ein; einmal die traurigen apathischen Kinder mit langsamer Ideenfolge, und zweitens unruhige, nervöse Kinder, die schwer erziehbar sind.

Auch Külz (60) macht eine ähnliche Einteilung. Von 19 nach abgelaufener PM nachuntersuchten Kindern fand er bei zehn von ihnen Verhaltensstörungen. Zwei gehören in die Gruppe, die eine isolierte motorische Unruhe aufweisen, jedoch keine Erziehungsschwierigkeiten machen. Bei den restlichen acht Kindern fallen gesteigerte Erregbarkeit, starke Nervosität, Jähzornreaktionen und Aggressivität auf.

Zwei Kinder, die in der Mainzer Kinderklinik wegen PM behandelt wurden, zeigen katamnestic Verhaltensstörungen, ebenfalls verschiedener Art. Das eine wirkt unwillig und distanzlos. Es würde etwa in die erste Gruppe der beiden oben zitierten Autoren passen. Über das zweite Kind soll ausführlicher berichtet werden.

KG 912/53, Norbert N.:

PM im Alter von 4 Jahren und 3 Monaten. Bei Entlassung unauffällig. Bei einer poliklinischen Nachuntersuchung vier Jahre nach der Erkrankung zeigen sich keine groben neurologischen Ausfallserscheinungen. Hirnnerven, Gleichgewicht, Mimik, Reflexe, Koordination und Sensibilität sind intakt. Aber auffällig ist eine starke Unruhe und Affektlabilität. Der Junge kommt in der Schule gut mit, er ist aber unfolgsam und fällt ständig wegen undisziplinierten Verhaltens auf. Er ist unkonzentriert, sprunghaft und leicht erregbar. Die Eltern haben den Eindruck, als habe sich das Kind in seiner ganzen Art und Weise völlig verändert.

Zehn Jahre nach der Erkrankung berichten sie, daß sich ein neuer Charakter ergeben habe; die Änderung sei in den ersten vier Jahren nach der PM eingetreten und habe sich mit der Zeit vertieft und gefestigt. So besitze der Junge eine übersteigerte Energie und sei manchen Dingen im Übermaß zugeneigt. Sport betreibe er direkt fanatisch und überschreite weit das Maß des körperlich Erträglichen. Selbst die Anwendung strengster Erziehungsmethoden bringe ihn nicht davon ab, ständig auf alle möglichen abenteuerlichen Dinge aus zu sein. Folgendes Beispiel berichtet der Vater: "Er hat zum Beispiel eine Gruppe Gleichaltriger veranlaßt, an etwa zehn verschiedenen Stellen in meiner Wohngemeinde N. an abgestellten Fahrrädern die Bereifung durchzustechen. Er hat derartige Vorkommnisse zwar immer hinterher bereut und bedauert, aber er ist bei irgendeiner nächsten Gelegenheit wieder dabei, ähnlichen Unfug anzustellen."

Weiterhin besteht bei dem Kind eine besondere Form der Erregbarkeit, bei der die seelischen Eindrücke zu starke und zu nachhaltige körperliche Ausdruckszeichen bewirken. Nach Darstellung der Eltern (wieder wörtlich zi-

tiert): "...neigt der Junge seit seiner Erkrankung zu einer Überempfindlichkeit in der Reaktion auf musikalische Darbietungen. Ohne jegliche Anregung hat er beispielsweise die Wirkung, insbesondere von schwerer Musik, durch die Wiedergabe von Tanzbewegungen wiedergegeben, wie sie nur selten bei einem Kind beobachtet werden können. Er hat beispielsweise dabei von selbst jegliche Fußbekleidung abgelegt und, in sich selbst vertieft, die Wirkung derartiger Musikstücke aufgenommen, so daß er währenddessen vollkommen abwesend erschien."

d. Vorübergehende psychonervöse Störungen

Nach abgelaufener PM zeigten zwei Kinder vorübergehend folgende Störungen:

Kopfschmerzen	1
Schnelle Ermüdbarkeit	1
Sprachstörung	1
Verhaltensstörung	2

Walter L.:

PM im Alter von 8 Jahren. Bei Entlassung: unauffällig. Bis zu seinem 10. Lebensjahr litt der Junge unter immer wiederkehrenden Kopfschmerzen. Gleichzeitig war er kontaktarm und schien sich vereinsamt zu fühlen. Heute ist er völlig beschwerdefrei.

Georg F.:

PM im Alter von fast 14 Jahren. Bei Entlassung: Geringe Atrophie der rechten Extremitätenmuskulatur, leichte Sprachhemmungen und Störungen im Farberkennen. Besonders auffallend war eine Wesensveränderung: der Junge war unbescheiden, laut, grob, egoistisch, nervös, gereizt und unbeherrscht geworden.

Bei der poliklinischen Untersuchung ein Jahr nach der Erkrankung war die Verhaltensstörung wieder ausgeglichen, Stimmungsschwankungen traten nicht mehr auf. Die Atrophien der rechten Extremitätenmuskulatur waren nicht mehr auffallend, obwohl die grobe Kraft rechts noch etwas geringer war als links. Reflexe seitengleich.

Bis zu einem Jahr nach der PM stotterte der Junge und sprach undeutlich und verwischt.

Bis zu seinem 20. Lebensjahr bestand eine schnelle und leichte Ermüdbarkeit. Als Dauerschäden hat er bis heute häufige Kopfschmerzen, Wetterfühligkeit und eine extreme Adipositas.

4. Katamnese nach PM mit Hirnabscess

Bei zwei Kindern kam es als Komplikation im Verlauf der PM zu einem Hirnabscess.

Fall 1:

KG 737/54, Marion H., Alter: 3 Monate

Das Kind machte nach Temperaturabfall und Besserung des Liquorbefundes noch am 18. Tag einen cerebral veränderten Eindruck. Bei einer Enzephalographie zeigte sich ein mäßiger Hydrocephalus internus, eine Asymmetrie der Ventrikel und eine Verlagerung des Ventrikelsystems nach rechts.

Bei einer späteren Röntgenkontrolle war der Endzustand einer abgelaufenen Hirnerkrankung zu sehen. Ein Hirnabscess rechts, der in das Ventrikelsystem eingebrochen war, hatte eine Verbindung der inneren und äußeren Hirnräume im Bereich des Frontalhirns im Sinne einer Porencephalie bewirkt.

Bei der Entlassung bestand bei dem Kind eine leichte spastische Halbseitenparese rechts und eine schlaffe Parese mit Atrophie der Muskulatur des rechten Unterschenkels (N. tibialis und N. fibularis) sowie ein noch reversibler Spitzfuß.

Katamnestisch ergab sich ein Spitzfuß rechts und völlige Taubheit. Das Mädchen besucht eine Gehörlosenschule.

Fall 2:

KG 2716/53, Hans-Bernhard M., Alter: 7 1/2 Monate

Bei dem Kind zeigte das Encephalogramm im rechten Stirnhirn eine mit dem Ventrikelsystem in Verbindung stehende Abscesshöhle. Nach Abheilung der Meningitis blieben spastische Symptome und eine starke geistige Retardierung zurück.

Bei einer späteren stationären Nachuntersuchung wurden eine spastische Tetraplegie, Taubheit und Blindheit infolge Opticusatrophie festgestellt.

5. Sichtbare Schäden zur Zeit der Entlassung

Einige Autoren beschreiben die unmittelbaren Folgen, die nach abgelaufener PM aufgetreten sind; diese können wiederum nicht vorbehaltlos miteinander verglichen werden.

Tabelle 13: Restschäden nach PM bei Klinikentlassung

Autoren	Restschäden bei Klinikentlassung
Berkmann (13)	bei 1 von 9 Kindern
Haggerty und Ziai (38)	bei 3 von 16 Kindern
Koch und Mitarbeiter (54)	bei 26 von 81 Kindern
Smith (90)	bei 13 von 35 Kindern

Nach den Angaben der Autoren zeigten bei der Entlassung im Durchschnitt nur 20 - 30 von hundert Patienten Erscheinungen, die als Meningitisfolgen gedeutet werden konnten.

Hüther und Kienitz (43) berichten, daß von 45 Kindern mit organischen Defektheilungen zur Zeit der Entlassung nur 24 einen krankhaften Befund aufwiesen. Ebenso sahen Cavellat und Mitarbeiter (17) bei katamnestischen Nachuntersuchungen 25 Kinder mit Spätfolgen gegenüber 5 Trägern von Schäden bei der Entlassung.

Andererseits hat auch nicht jedes Kind den diagnostizierten Frühschaden behalten. Von 29 Kindern, die mit Restschäden entlassen worden waren, fanden Hüther und Kienitz (43) bei der Nachuntersuchung fünf völlig beschwerdefrei.

Auch von den 50 katamnestisch erfaßten Kindern der Mainzer Universitäts-Kinderklinik war nur ein Teil der Spätschäden zur Zeit der Entlassung bereits erkennbar. Es bestand von organischen Defekten etwa die Hälfte, von den psychonervösen Störungen fast keine. Eine Beurteilung der Behandlungsergebnisse zu diesem Zeitpunkt würde daher ein völlig falsches Bild ergeben.

Folgende Tabellen geben eine Übersicht über Entlassungsbefund und katamnestisches Ergebnis.

Tabelle 14: Organische Defektheilungen zum Zeitpunkt der Katamnese

Jahr	Name und Alter z.Z. der Erkrankung	Entlassungsbefund	Katamnese
1950	Georg F. 13 J. 11 Mon.	Atrophie der Muskulatur der rechten Extremitäten; Störungen im Farbenerkennen; leichte Sprachhemmung; Wesensveränderung	Extreme Adipositas (oft Kopfschmerzen; Wetterföhligkeit)
1950	Walpurga R. 3 Mon.	geistig retardiert	Idiotie; Schwerhörigkeit; Hemiplegie rechts
1952	Erika D. 1 J.	gegen Revers entlassen; cerebrale Störungen	Extreme Adipositas, Schwachsinn
1953	Hans-B. M. 7 1/2 Mon.	Spastische Symptome, geistig stark retardiert	Blindheit; Taubheit; spast. Tetraplegie; Schwachsinn
1954	Marion H. 3 Mon.	Spastische Hemiparese rechts; Atrophie der Unterschenkelmuskulatur rechts, noch reversibler Spitzfuß	Taubheit; Spitzfuß rechts
1955	Gabriele K. 11 Mon.	Entwicklungsretardierung; leichter Hydrocephalus internus	geistig stark rückständig (mit 9 Jahren noch in keiner Schule)
1955	Helga Sch. 11 Mon.	Schonung der rechten Seite; Zornausbrüche	Hemiplegie re., Spitzfuß re., epileptische Anfälle; geistig stark retardiert

Jahr	Name und Alter z.Z. der Erkrankung	Entlassungsbefund	Katamnese
1956	Manfred M. 3 J.	Cochlearisausfall beiderseits	Taubheit
1956	Barbara T. 4 Mon.	o.B.	Taubheit; Gleichgewichtsstörungen; (Wetterfühligkeit)
1956	Siegmar V. 4 Mon.	gegen Revers entlassen, noch krampfend; spastische Tetraplegie	Maximaler Hydrocephalus internus; spast. Tetraplegie; Exitus letalis ein halbes Jahr nach Entlassung
1957	Cornelia J. 9 1/2 Mon.	o.B.	Abducensparese rechts; geistig 1 - 2 Jahre rückständig
1958	Mieke K. 1 Woche	Hydrocephalus internus; fraglicher Cerebralschaden	Abducensparese rechts; (geistig mäßigen Grades retardiert)

Tabelle 15: Psychonervöse Störungen zum Zeitpunkt der Katamnese

Jahr	Name und Alter z.Z. d. Entlassung	Entlassungsbefund	Katamnese
1950	Georg F. 13 J. 11 Mon.	Wesensänderung; leichte Sprachhemmungen; Störungen im Farberkennen; Atrophie der Muskulatur der rechten Extremitäten	gehäuft starke Kopfschmerzen; Wetterfühligkeit; (Adipositas +++)
1953	Norbert N. 4 J. 3 Mon.	o.B.	Verhaltensstörung
1955	Alfred Sch. 7 1/2 J.	2 Mon. Entwicklungs-rückstand	Sprachstörung; Wetterfühligkeit

Jahr	Name und Alter z. Z. der Erkrankung	Entlassungsbefund	Katamnese
1956	Roswitha H. 3 Mon.	o.B.	Sprachstörung; Nervosität; Schreckhaftigkeit; Angstzustände, Fieberkrämpfe
1956	Barbara T. 4 Mon	o.B.	Wetterföhligkeit; (Taubheit; Gleichgewichtsstörungen)
1957	Cornelia J. 9 1/2 Mon.	o.B.	geistig 1 - 2 Jahre rückständig (Abducensparese rechts)
1957	Werner K. 2 Mon.	o.B.	Sprachstörung; Wetterföhligkeit; Kopfschmerzen
1958	Mieke K. 1 Woche	fraglicher Cerebralschaden; Hydrocephalus internus	geistig mäßigen Grades retardiert (Abducensparese rechts)
1959	Christa H. 6 Mon.	o.B.	Affektkrämpfe; Sprachstörung; Verhaltensstörung; geistig ein Jahr zurück
1960	Armin Sch. 1 J. 3 Mon.	o.B.	Wetterföhligkeit; Kopfschmerzen; Sprachstörung
1961	Michael B. 1 J. 3 Mon.	o.B.	Fieberkrämpfe
1961	Hans-W. St. 5 J.	o.B.	Wetterföhligkeit; Kopfschmerzen; geistig leicht retardiert
1962	Ulrich D. 1 J. 2 Mon.	statisch zurück, kaum Mimik	geistig etwa 2 Jahre rückständig

Jahr	Name und Alter z.Z. d. Erkrankung	Entlassungsbefund	Katamnese
1962	Susanne K. 1 J. 4 Mon.	o.B.	Sprachstörung; Kopfschmerzen; Nervosität; Schreckhaftigkeit; Angstzustände

Tabelle 16: Vorübergehende Restschäden

Jahr	Name und Alter z.Z. d. Erkrankung	Entlassungsbefund	Katamnese
1948	Walter L. 8 J. 1 Mon.	o.B.	noch 2 Jahre nach Entlassung Verhaltensstörungen und häufige starke Kopfschmerzen, heute o.B.
1950	Georg F. 13 J. 11 Mon.	Wesensänderung; leichte Sprachhemmungen; Störung im Farbenerkennen; Atrophie der Muskulatur der rechten Extremitäten	Noch ein Jahr nach Entlassung Verhaltensstörung und Stottern; noch 6 Jahre starke u. schnelle Ermüdbarkeit; heute: extreme Adipositas; Kopfschmerzen; Wetterfühligkeit
1953	Volker G. 3 1/2 Mon.	o.B.	noch 5 Jahre nach Entlassung Gleichgewichtsstörungen. Heute: o.B.
1956	Manfred M. 3 J.	Cochlearisausfall beiderseits	noch 1 Jahr nach Entlassung Gleichgewichtsstörungen; heute: Taubheit
1957	Jürgen B. 2 Mon.	o.B.	noch 3 Jahre nach Entlassung unklare Krämpfe mit Bewußtseinsverlust. Heute: o.B.

Jahr	Name und Alter z.Z. d.Erkrankung	Entlassungsbefund	Katamnese
1960	Burkhardt R. 3 Mon.	o.B.	noch 1 Jahr nach Entlassung des öfteren Auftreten von Krampfanfällen; heute: o.B.

Tabelle 17: Restschäden bei Entlassung; Katamnese o.B.

Jahr	Name und Alter z.Z. d.Erkrankung	Entlassungsbefund	Katamnese
1953	Joachim Z. 2 J.	weint und lacht unmotiviert	o.B.
1962	Barbara E. 7 Mon.	geistig und statisch zurück; fragliche Schwerhörigkeit; EEG: mögliche Krampfbereitschaft	o.B.

Tabelle 18: Katamnese unbekannt bei drei Kindern

Jahr	Name und Alter z.Z. d.Erkrankung	Entlassungsbefund	Katamnese
1951	Christa E. 2 J. 2 Mon.	o.B.	unbekannt
1951	Marcel G. 11 Mon.	statisch und geistig stark retardiert	unbekannt
1959	Clemens Z. 9 Mon.	Reflexe erheblich gesteigert	unbekannt

6. Dauerfolgen insgesamt

Die langfristige Prognose einer PM ist auch heute noch mit Vorsicht zutellen. Von den 50 katamnestisch erfaßten Kindern sind 12 defektgeheilt, das heißt: ein Viertel aller Überlebenden hat einen Organschaden davongetragen. Wenn die psychonervösen Störungen zu den Spätfolgen gerechnet werden, verschlechtert sich das Ergebnis derart, daß nur etwa die Hälfte der Kinder (23 von 50) völlig geheilt sind.

Die Auffassungen darüber, welche Symptome als Meningitisfolgen angesprochen werden müssen, sind sehr unterschiedlich, so daß die Ergebnisse der einzelnen Autoren nicht vorbehaltlos miteinander verglichen werden können.

Von vielen Seiten wird betont, daß gerade die PM eine große Zahl schwerer Dauerschäden aufweist. (Gregersen (37), Hüther und Kienitz (43), Koch und Mitarbeiter (54), Külz (60), Kuske (62), Lepper und Spies (65), Pierson und Mitarbeiter (82), Smith (90), Spink und Su (92)).

Tabelle 19: Anzahl der bei Nachuntersuchungen nach Pneumokokken-Meningitis gefundenen Defektheilungen

Autor	Anzahl der Defektheilungen
Cavellat und Mitarbeiter (17)	2 Defektheilungen bei 7 Kindern
Heim (40)	1 Defektheilung bei 6 Kindern
Hottinger (41)	2 Defektheilungen bei 4 Kindern
Hüther und Kienitz (43)	5 Defektheilungen bei 10 Kindern
Külz (60)	13 Defektheilungen bei 19 Kindern

7. Vergleich zwischen Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitis

Viel günstiger sind die Behandlungsergebnisse der Meningokokkenmeningitis (ohne Waterhouse-Friderichsen-Syndrom). Von 91 in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik behandelten Patienten wurden die Katamnesen erhoben; dabei fanden sich nur bei 10 Kindern organische Dauerschäden, wenn dagegen die vegetativ-nervösen Beschwerden mitgerechnet wurden, waren 30 Kinder betroffen (Mutlak (73)).

Wird der Unterschied in der Häufigkeit von Defektheilungen bei der Meningokokkenmeningitis und PM mit Hilfe der χ^2 -Probe im Vierfelderschema überprüft, so ergibt sich zwar keine Signifikanz, aber der höhere Prozentsatz der Dauerschäden nach PM gegenüber Meningokokkenmeningitis (MM) ist statistisch auffällig.

Tabelle 20:

	Defektheilung	psych. -nerv. Störungen und ohne Restschäden	
MM	10	81	91
PM	12	38	50
	22	119	141

Der Wert für χ^2 beträgt

$$\chi^2 = 5,45$$

$$0,025 > P_0 > 0,010$$

Folgende Tabelle zeigt den Anteil der Defektheilungen bei Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitis von einigen veröffentlichten katamnestischen Untersuchungsergebnissen.

Tabelle 21: Anzahl der Defektheilungen nach Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitis

Autoren	Meningokokken			Pneumokokken		
	Anzahl	Defekt- heilungen	% ⁺	Anzahl	Defekt- heilungen	% ⁺
Gregersen (37)	.	.	24%	.	.	54%
Hottinger (41)	26	4	(15%)	4	2	(50%)
Hüther u. Kienitz (43)	36	7	(19%)	10	5	(50%)
Külz (60)	38	11	(32%)	19	13	(68%)
in Mainz	91	10	(11%)	50	12	(25%)

⁺ = Die Prozentzahlen wurden trotz der kleinen Zahlen in der Übersicht angeführt.

Mit Hilfe dieses größeren Zahlenmaterials aus der Literatur soll überprüft werden, ob sich das Ergebnis aus den Mainzer Fällen bestätigen läßt.

Tabelle 22:

	Defektheilung	Psych. -nerv. Störungen und ohne Restschäden	
MM	32	159	181
PM	32	51	83
	64	210	274

Es errechnet sich

$$\chi^2 = 16,60$$

$$P_0 < 0,0005$$

Obwohl die Definition der Schäden bei den einzelnen Autoren nicht ganz einheitlich ist, wurde doch eine Zusammenfassung vorgenommen. Auf Grund des hohen χ^2 läßt sich sagen, daß nach PM häufiger Defektheilungen auftreten als nach Meningokokken-Meningitis.

Weiterhin liegt bei der Meningokokken-Meningitis die Letalität während des Klinikaufenthaltes bedeutend niedriger als bei der PM. Für die Mainzer Fälle errechnete sich ein χ^2 von 12,62; das heißt, es läßt sich bereits aus dem vorliegenden Material behaupten, daß die Letalität der PM signifikant größer ist als die der Meningokokken-Meningitis.

Tabelle 23:

	gestorben	überleben	
MM	7	144	151
PM	12	53	65
	19	197	216

$$\chi^2 = 12,62$$

$$P_0 < 0,0005$$

Da aus der Literatur ebenfalls Angaben zur Verfügung (Tabelle 25) standen, wurde diese Hypothese auch anhand des größeren Zahlenmaterials überprüft. Es ergab sich ein χ^2 von 67,67. Es konnte also bestätigt werden, daß die PM allgemein eine größere Letalität aufweist als die Meningokokken-Meningitis.

Tabelle 24:

	gestorben	überleben	
MM	21	345	366
PM	59	130	189
	80	475	555

$$\chi^2 = 67,67$$

$$P_0 < 0,0005$$

Tabelle 25: Letalität bei Meningokokken- und Pneumokokken-Meningitis

Autoren	Meningokokken			Pneumokokken		
	Anzahl	davon gestorben	% ⁺	Anzahl	davon gestorben	% ⁺
Detmold (19)	45	3	(7%)	32	14	(42%)
Hüther u. Kienitz (43)	76	4	(5%)	12	3	(25%)
Kauthio und Rantasalo (48)	46	4	(9%)	50	22	(44%)
Külz (60)	48	3	(6%)	30	8	(27%)
Pierson und Mitarbeiter (82)	.	.	(14%)	.	.	(66%) ⁺⁺
in Mainz	151	7	(5%)	65	12	(18%)

⁺ Die Prozentzahlen wurden trotz der kleinen Zahlen in der Übersicht angeführt.

⁺⁺ Die Zahlenangabe bezieht sich nur auf Säuglinge.

VII. BESCHREIBUNG DER ANGEWANDTEN STATISTISCHEN VERFAHREN

Den verwendeten statistischen Tests ist es gemeinsam, daß sie nach einer festgelegten Methodik eine Entscheidung über bestimmte Hypothesen erlauben. Grundsätzlich handelt es sich um die Entscheidung, ob man die Null-Hypothese beibehalten kann oder mit einer bestimmten Sicherheit die Alternativ-Hypothese annimmt. Vor der Anwendung eines statistischen Tests sind beide Hypothesen zu formulieren, und eine gewünschte Irrtumswahrscheinlichkeit ist festzusetzen. Unter der Null-Hypothese versteht man zum Beispiel, daß sich zwei in verschiedenen Stichproben beobachtete Häufigkeiten nicht mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Die Alternativ-Hypothese wäre dann, daß sich die beobachteten Häufigkeiten mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Der Ausdruck "hinreichende Sicherheit" beinhaltet eine willkürlich festzusetzende Wahrscheinlichkeit, deren Gegenstück Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 genannt wird, das heißt: statistische Sicherheit = $1 - p_0$

Ein Ereignis bezeichnet man als statistisch auffällig, wenn die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit $P_0 \leq 0,05$ ist, und als signifikant, wenn $P_0 \leq 0,01$ ist.

1. Binomial-Test

Für den Fall, daß nur zwei Ereignisse A und B eintreten können, zum Beispiel Ziehen von schwarzen und weißen Kugeln aus einer Menge, nennt man p die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von A und q die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von B.

$$(1) \quad p + q = 1$$

Kennt man p und q für die Grundgesamtheit, so läßt sich die Hypothese überprüfen, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit die beobachteten Ereignishäufigkeiten als Stichprobe dieser Grundgesamtheit betrachtet werden können. Dies geschieht mit dem Binomial-Test. Die Größe

$$(2) \quad z = \frac{(x - 0,5) - n \cdot p}{\sqrt{n \cdot p \cdot q}}$$

ist für $n > 25$ und $p \approx q \approx \frac{1}{2}$ normal verteilt. (Siegel (89)).

In der Formel (2) ist

x = Anzahl der Fälle in der größeren der beiden Alternativklassen

n = Anzahl der Fälle

p = Wahrscheinlichkeit für eine der beiden Alternativklassen (hier $p = \frac{1}{2}$)

q = $1 - p$ (hier $q = \frac{1}{2}$)

Aus der Formel (2) wird z errechnet, und in einer Tabelle der Normalverteilung wird die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit abgelesen.

2. χ^2 -Verfahren

Mit Hilfe des χ^2 -Tests wird die Hypothese überprüft, ob sich beobachtete Häufigkeiten von den nach einer Modellrechnung zu erwartenden Häufigkeiten mit hinreichender Sicherheit unterscheiden. Die Modellrechnungen beziehen sich im allgemeinen auf die Null-Hypothese, das heißt auf den Fall, daß kein Unterschied besteht. χ^2 errechnet sich nach der Formel

$$(3) \quad \chi^2 = \sum_{ij} \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (\text{Koller (57)})$$

Die Berechnung der Erwartungswerte, unter der Annahme der Null-Hypothese, erfolgt nach

$$(4) \quad E_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n}$$

wobei n_{ij} die beobachtete Häufigkeit ist.

Die Freiheitsgrade bestimmen sich zu

$$(5) \quad f = (\text{Zeilenzahl} - 1) \times (\text{Spaltenzahl} - 1)$$

Für verschiedene Irrtumswahrscheinlichkeiten und Freiheitsgrade sind die zugehörigen χ^2 -Werte in einer Tabelle ablesbar, das heißt man kann vom errechneten χ^2 ausgehend die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit in der Tabelle ablesen.

Für den Fall, daß nur je zwei Klassen vorliegen, vereinfacht sich die Prüfung auf ein Vierfelderschema:

n_{11}	n_{12}	$n_{1.}$
n_{21}	n_{22}	$n_{2.}$
$n_{.1}$	$n_{.2}$	n

χ^2 berechnet sich dann einfacher nach der Formel:

$$(6) \quad \chi^2 = \frac{(|n_{11} \cdot n_{22} - n_{12} \cdot n_{21}| - \frac{n}{2})^2 \cdot n}{n_{1.} \cdot n_{2.} \cdot n_{.1} \cdot n_{.2}} \quad (\text{Koller (57)})$$

3. Fisher-Test

Der Fisher-Test überprüft ähnlich wie die χ^2 -Probe im Vierfelderschema die Hypothese, ob sich zwei Gruppen hinsichtlich ihrer Aufteilung auf zwei Alternativmerkmale unterscheiden. Er ist, im Gegensatz zum χ^2 -Verfahren, auch dann anwendbar, wenn eine der Besetzungszahlen im Vierfelderschema Null ist. Die entsprechenden Werte sind für 2×2 Kontingenz-Tafeln (30) tabelliert und die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit im Einzelfall direkt ablesbar.

VIII. MÖGLICHE FAKTOREN, DIE DIE PROGNOSE DER PM BEEINFLUSSEN (einschließlich der statistischen Auswertung)

Es sind im wesentlichen vier Faktoren, auf die in der Literatur in bezug auf die Prognose der PM immer wieder hingewiesen wird, nämlich: Art der Therapie, Alter, Beginn der Therapie, Auftreten von Krämpfen. Diese Aussagen sollen jeweils zusammengestellt und dann am eigenen Material überprüft werden.

1. Art der Therapie

Durch die Einführung der Antibiotica in die Therapie der PM konnte die Letalität in entscheidender Weise gesenkt werden. Der Prozentsatz der Todesfälle in der vorantibiotischen Ära betrug 92,6% (Anspach (6), Beach and Ravenel (11), Hüther und Kienietz (43), Koch und Mitarbeiter (54), Rossi (85)) (vgl. S.21); nach Einführung der Antibiotica betrug der Prozentsatz der Todesfälle 39,2% (Appelbaum und Mitarbeiter (9), Beach and Ravenel (11), Detmold (19), Dowling und Mitarbeiter (54), Petersen (81), Rossi (85)) (vgl. S.21).

Ein weiterer Fortschritt war die Anwendung der "maximalen" Penicillin-Therapie, die zur Zeit noch als die beste Behandlungsform angesehen werden muß; der Prozentsatz der Todesfälle liegt nach Angaben in der Literatur bei 26% (Berkmann (13), Dowling und Mitarbeiter (24), Eigler und Mitarbeiter (26), Forbes (31), Haggerty and Ziai (38), Hüther und Kienietz (43), Kienietz (49), Külz (60), Parrinello e D'Urso (79), Smith (90)) (vgl. S.33).

Die in Mainz wegen PM behandelten Kinder lassen sich in zwei Gruppen einteilen, in solche, die vor und nach der Einführung der "maximalen" Penicillin-Therapie erkrankten. Die Zahl der Todesfälle betrug 1948 - 1953 (vgl. S.23) 8 von 22 und 1954 - 1963 (vgl. S.35) 4 von 43.

Tabelle 26:

Art der Behandlung	Anzahl der Fälle	%	davon gestorben	%
<u>Vor Einführung der Antibiotica</u> (Therapie der PM mit Sulfonamiden und typenspezifischen Seren)	228	(100%)	211	(92,6%)
<u>Vor Einführung der "maximalen"</u> <u>Penicillin-Therapie</u> (Therapie der PM mit Sulfonamiden und kleinen Dosen Penicillin i.m. und i.th.) <u>in Mainz 1948 - 1953</u>	357 22	(100%) (100%)	140 8	(39,2%) (36%)
<u>Seit Einführung der "maximalen"</u> <u>Penicillin-Therapie</u> <u>in Mainz 1954 - 1963</u> "Maximal"dosiertes Penicillin allein während der ersten Be- handlungstage in Mainz 1954 - 1963	235 43 20	(100%) (100%) (100%)	61 4 -	(26%) (9 %) -

Die statistische Überprüfung der Hypothese, daß die Letalität seit Einführung der "maximalen" Penicillin-Therapie geringer geworden ist, soll mit Hilfe der χ^2 -Probe am Mainzer Krankengut erfolgen. Die entsprechende Vierfeldertafel ist in Tabelle Nr.27 zusammengestellt.

Tabelle 27:

	gestorben	leben	
1948 - 1953	8	14	22
1954 - 1963	4	31	33
	12	53	65

$$\chi^2 = 4,47$$

$$0,05 > P_0 > 0,02$$

Für die Letalität vor und seit Einführung der maximalen Penicillin-Therapie fand sich ein χ^2 von 4,47. Die Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 ist kleiner als 5%, das heißt, es ist statistisch auffällig, daß in der Behandlungsgruppe 1954 - 1963 die Letalität geringer ist als in der Gruppe 1948 - 1953. Nun ist aber 1954 - 1963 nur bei 20 Kindern die "maximale" Penicillin-Therapie konsequent durchgeführt worden, die restlichen 23 erhielten gleichzeitig mit dem Penicillin Chloramphenicol bzw. Sulfonamide.

Tabelle 28:

	Max.Penicillin allein	Max.Penicillin + Sulfonamide	Max.Penicillin + Chloramph.
Anzahl der Erkrankungen	20	13	10
davon gestorben	0	1	3

Es können daher nur die Kinder, deren PM mit "maximalen" Dosen Penicillin allein behandelt wurden, der Gruppe 1948 - 1953 gegenübergestellt werden, wenn man über den Erfolg der "maximalen" Penicillin-Therapie urteilen will. Wie bereits oben beschrieben wurde, besteht möglicherweise zwischen Penicillin und Chloramphenicol ein antibiotischer Antagonismus, durch den das Behandlungsergebnis bei den kombiniert behandelten Patienten eventuell verschlechtert wird.

Im folgenden Test werden daher aus der Gruppe 1954 - 1963 nur die 20 Kinder, bei denen die reine "maximale" Penicillin-Therapie angewendet wurde, mit der Gruppe verglichen, die vor der Einführung der "maximalen" Penicillin-Therapie erkrankten.

Es ergibt sich bei einer Zusammenfassung in einer Vierfeldertafel für ein Element der Wert 0. Das χ^2 -Verfahren ist daher nicht zulässig, es muß vielmehr der Fisher-Test (s. S. 88) angewendet werden.

Tabelle 29:

	leben	gestorben	
Max. Penicillin 1954 - 1963	20	0	20
1948 - 1953	14	8	22

$$P_0 < 0,01$$

Hierbei ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit, die kleiner als 1% ist, das heißt die höhere Letalität vor der Einführung der "maximalen" Penicillin-Therapie ist statistisch signifikant.

Werden die 20 Kinder, die maximal dosiertes Penicillin allein erhalten haben, allen übrigen Kindern, die im Beobachtungszeitraum erkrankten, gegenübergestellt, und werden diese beiden Gruppen hinsichtlich der Letalität miteinander verglichen, läßt sich folgende Vierfeldertafel aufstellen:

Tabelle 30:

	leben	gestorben	
Therapie mit max. dosiertem Pc. allein	20	0	20
übrige Therapie im Beobachtungszeitraum	33	12	45
	53	12	65

$$\chi^2 = 4,89 \quad 0,05 > P_0 > 0,01$$

Bei Anwendung des χ^2 -Tests (siehe S. 87) ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 , die kleiner als 5% ist, das heißt es ist statistisch auffällig, daß die Letalität bei Kindern, die maximal dosiertes Penicillin allein erhalten haben, geringer ist als bei den übrigen Patienten mit PM, die im Beobachtungszeitraum in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik behandelt wurden.

Es läßt sich somit anhand des vorliegenden Materials die Überlegenheit der konsequent durchgeführten "maximalen" Penicillin-Therapie über andere Behandlungsformen der PM zeigen.

Daß eine gewisse Berechtigung für die Auswahl der 20 mit "maximalen" Dosen Penicillin allein behandelten Kinder besteht, läßt sich am folgenden Test nachweisen. Der Vergleich mit den 10 Kindern, die mit maximalem Penicillin und Chloramphenicol kombiniert behandelt wurden, ergibt für die Kombinationstherapie eine statistisch auffällige höhere Letalität. Da sich bei der Zusammenfassung in einem Vierfelderschema für ein Element der Wert 0 ergibt, muß der Fisher-Test (s. S. 88) angewendet werden.

Tabelle 31:

	leben	gestorben	
maximal dosiertes Penicillin allein	20	0	20
maximales Penicillin + Chloramphenicol	7	3	10

$$0,05 > P_0 > 0,025$$

Für die Kombination Sulfonamide und maximal dosiertes Penicillin ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit, die größer als 5% ist, das heißt auf Grund des vorliegenden Materials kann man keinen Unterschied hinsichtlich der Letalität bei der Therapie mit Penicillin allein gegenüber der Kombination Penicillin plus Sulfonamide nachweisen. Daraus könnte man schließen, daß die zusätzliche Anwendung von Sulfonamiden neben hochdosiertem Penicillin das Behandlungsergebnis weder verbessert noch verschlechtert.

Tabelle 32:

	leben	gestorben	
max. Penicillin allein	20	0	20
max. Penicillin + Sulfonamide	12	1	13

$$P_0 > 0,05$$

Die zusammengefaßten Ergebnisse der "maximalen" Penicillin-Therapie an anderen Kliniken ergibt bei 235 Fällen eine Letalität von 61 (26%). Sie wurden in Tabelle 33 zusammengestellt (vgl. auch S.33).

Tabelle 33

Autoren	Anzahl	leben	gestorben
Berkmann (13)	17	9	8
Dowling und Mitarbeiter (24)	21	13	8
Eigler und Mitarbeiter (26)	26	21	5
Forbes (31)	25	23	2
Haggerty und Ziai (38)	20	16	4
Hüther und Kienitz (43)	12	9	3
Kienitz (49)	9	8	1
Külz (60)	30	22	8
Parrinello e d'Urso (79)	56	36	20
Smith (90)	19	17	2
in Mainz	20	20	0

Wenn die Zahlen der Mainzer Universitäts-Kinderklinik bei prinzipiell gleichartiger antibiotischer Therapie deutlich besser liegen, muß das durch zusätzliche Faktoren bedingt sein, unter denen die ärztliche und pflegerische Betreuung sicher an erster Stelle zu nennen sind.

Für die Prognose der PM sind neben der Letalität auch die Defektheilungen von Bedeutung. Diese treten oft erst als Spätschäden auf und können nur durch katamnestische Untersuchungen aufgedeckt werden. Wie bereits oben beschrieben wurde, lassen sich die Spätschäden in Anlehnung an Hüther und Kienitz (43) in organische Dauerschäden (z.B. Taubheit, Lähmungen, schwere Intelligenzdefekte) und psycho-nervöse Störungen (z.B. Nervosität, Wetterföhligkeit, Angstzustände) einteilen.

Nach Kienitz (49) verringert eine hochdosierte langfristige antibiotische Behandlung die Gefahr von Spätschäden. Jedoch behalten trotz intensiver Therapie 35% der Patienten Folgeschäden, wie Kresky und Mitarbeiter (59) zeigten. Cavellat und Mitarbeiter (17) konnten keine Verbindungslinie zwischen Art und Dauer der Therapie und dem Auftreten von Spätfolgen entdecken.

Die Auffassungen darüber, welche Symptome als Meningitisfolgen angesehen werden müssen, sind sehr unterschiedlich, so daß die Ergebnisse der einzelnen Autoren nicht vorbehaltlos miteinander verglichen werden können.

Tabelle 34:

Autoren	Anzahl der bei Nachuntersuchungen nach PM gefundenen Defektheilungen	
Cavellat und Mitarb. (17)	von 7 Kindern:	2 defektgeheilt
Heim (40)	von 6 Kindern:	1 defektgeheilt
Hottinger (41)	von 4 Kindern:	2 defektgeheilt
Hüther und Kienitz (43)	von 10 Kindern:	5 defektgeheilt
Külz (60)	von 19 Kindern:	13 defektgeheilt
in Mainz	von 50 Kindern:	12 defektgeheilt

Von den 65 an PM erkrankten und in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik behandelten Kindern sind 27 völlig geheilt. Jedoch nur die organischen Dauerschäden sind als Defektheilungen zu betrachten; sie finden sich bei 12 von 50 Kindern.

Die Nachuntersuchungsergebnisse des Mainzer Krankengutes wurden nach den verschiedenen Behandlungszeiträumen geordnet.

Tabelle 35

Nachuntersuchungsergebnisse nach überstandener Pneumokokken-Meningitis		1948-1953	1954-1963
Anzahl der katamnestisch erfaßten Kinder		12	38
davon	Defektheilungen	3	9
	psychonervöse Störungen	1	10
	ohne Restschäden	8	19

Bei Aufschlüsselung der Behandlungsgruppe 1954 - 1963 nach der Therapieform ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 36:

Nachuntersuchungs- ergebnisse	Max.Penicillin allein	Max.Penicillin + Sulfonamide	Max.Penicillin + Chloramphen.
Anzahl der katam- nestisch erfaßten			
Kinder	19	12	7
davon			
Defektheilungen	3	5	1
psychonerv. Störungen	6	2	2
ohne Restschäden	10	5	4

Die Kinder mit vegetativ-nervösen und psychischen Störungen leichteren Grades (psychonervöse Störungen) lassen sich mit denjenigen ohne Restschäden zusammenfassen, da die geklagten Beschwerden zumeist subjektiver Art und oft nur vorübergehender Natur sind und nicht unbedingt als Meningitisfolge angesehen werden können (wie bereits auf S. 67 ausgeführt wurde).

Dabei ergibt sich folgende Gegenüberstellung:

Tabelle 37:

	1948-1953	1954-1963
von den katamnestic erfaßten Kindern	12	38
sind defektgeheilt	3	9
sind geheilt	9	29

Um zu überprüfen, ob zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Zahl der Defektheilungen ein Unterschied besteht, wurden die Ergebnisse in einer Vierfeldertafel zusammengefaßt und das χ^2 ausgerechnet.

Tabelle 38:

	geheilt	defekt	
1954 - 1963	29	9	38
1948 - 1953	9	3	12
	38	12	50

$$\chi^2 = 0,087$$

$$P_0 > 0,05$$

Es ergibt sich ein χ^2 von 0,087. Die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit ist größer als 5%.

Daraus läßt sich folgern, daß die Anzahl der Defektheilungen in beiden Behandlungsgruppen gleich ist. Auch wenn die 19 katamnestisch erfaßten Kinder, denen das "maximal" dosierte Penicillin allein verabreicht wurde, den 12 katamnestisch erfaßten Kindern der Gruppe, die vor der Einführung der "maximalen" Penicillin-Therapie erkrankten, gegenübergestellt wird, ergibt sich kein Unterschied. Es errechnet sich ein χ^2 von 0,027; die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit ist größer als 5%.

Tabelle 39:

	geheilt	defekt	
Max. Penicillin 1954 - 1963	16	3	19
1948 - 1953	9	3	12
	25	6	31

$$\chi^2 = 0,027$$

$$P_0 > 0,05$$

Aufschlüsselung der Behandlungsgruppe 1954 - 1963 nach der Therapie:

Tabelle 40:

	Max. Penicillin allein	Max. Penicillin + Sulfonamide	Max. Penicillin + Chloramph.
von den katamne- stisch erfaßten Kindern	19	12	7
sind defektgeheilt	3	5	1
sind geheilt	16	7	6

Werden die 19 katamnestisch erfaßten Kinder, deren PM allein mit maximal dosiertem Penicillin behandelt wurde, allen übrigen katamnestisch erfaßten Kindern gegenübergestellt und beide Gruppen hinsichtlich der Zahl der organischen Dauerschäden verglichen, so läßt sich folgende Vierfeldertafel aufstellen:

Tabelle 41:

	defekt	ohne Restschäden	
Therapie mit maximal dosiertem Penicillin allein	3	16	19
übrige Therapie im Beobachtungszeitraum	9	22	31
	12	38	50

$$\chi^2 = 1,97$$

$$P_0 > 0,05$$

Es errechnet sich ein χ^2 von 1,97; die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 ist größer als 5%, das heißt die reine "maximale" Penicillin-Therapie unterscheidet sich hinsichtlich der organischen Dauerschäden nicht von den übrigen Behandlungsformen der Pneumokokken-Meningitis.

Der Erfolg der "maximalen" Penicillin-Therapie kann nicht in einer Verringerung der Anzahl der Defektheilungen gesehen werden, sondern in einer starken Abnahme der Letalität. Es ist also eine Verschiebung im Behandlungserfolg eingetreten: ein Teil der Kinder, der früher starb, wird heute defektheilt, und ein Teil der Kinder, der früher organische Dauerschäden davontrug, weist heute "nur" psychonervöse Störungen auf, die zum Teil vorübergehender Natur sind. Die Zahl der Defektheilungen ist nach Friederiszick (32) der Preis, der für die höhere Überlebensrate gezahlt werden muß.

2. Alter

Dosis und Art der Antibiotica sind für die Behandlungsergebnisse zweifellos von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus läßt sich nachweisen, daß die Prognose der PM in hohem Maße auch vom Alter abhängig ist (Appelbaum und Abler (8), Johnson (46), Kresky und Mitarbeiter (59), Paupe (80)). Die Letalität und die Zahl der Defektheilungen ist bei Säuglingen doppelt so hoch wie jenseits des ersten Lebensjahres.

Hüther und Kienitz (43) sahen bei 55 Kindern unter einem Jahr 29 (52%) Defektheilungen, bei Kindern über einem Jahr 15 (24%) Defektheilungen. Cavellat und Mitarbeiter teilen folgendes Ergebnis mit: von 36 Kindern, deren Erkrankungsalter unter 2 Jahren lag, zeigten 19 Defektheilungen,

von 14 Kindern, die älter als 2 Jahre waren, wurden nur bei 6 organische Dauerschäden festgestellt. Pierson und Mitarbeiter (82) geben 66% Todesfälle bei der PM im Säuglingsalter an.

In Mainz konnten 50 Kinder nach abgelaufener PM katamnestisch erfaßt werden. Bei Aufteilung nach den verschiedenen Altersstufen sehen die Ergebnisse folgendermaßen aus:

Tabelle 42: Zusammenhang zwischen Alter und Prognose bei PM

	Säugling	Kleinkind	Schulkind
I. <u>Anzahl der Erkrankungen</u>	44	15	6
davon gestorben	11	1	0
II. <u>Katamnestisch erfaßt</u>	31	13	6
davon:			
Defektheilungen	10	1	1
Psychonerv. Störungen	5	6	0
ohne Restschäden	16	6	5

Am vorliegenden Material wurde mit der χ^2 -Probe die Hypothese überprüft, ob die Letalität bei Kindern unter einem Jahr größer ist als bei älteren Kindern.

Tabelle 43:

	leben	gestorben	
unter 1 Jahr	33	11	44
älter als 1 Jahr	20	1	21
	53	12	65

$$\chi^2 = 5,33$$

$$0,05 > P_0 > 0,01$$

Es errechnet sich ein χ^2 von 5,33, die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 ist kleiner als 5%, aber größer als 1%, das heißt: die höhere Letalität bei Säuglingen, die an PM erkranken, ist statistisch auffällig.

Es könnte nun zum Beispiel sein, daß gerade die älteren Kinder mit "maximal" dosiertem Penicillin behandelt wurden und daß dadurch eine höhere

Letalität der Säuglinge vorgetäuscht wird. Dieses läßt sich ausschließen, wenn man nur in der Altersgruppe der Säuglinge die "maximale" Penicillin-Therapie mit den übrigen Behandlungsformen der PM hinsichtlich der Letalität vergleicht.

Es läßt sich folgende Vierfeldertafel aufstellen:

Tabelle 44:

	leben	gestorben	
maximal dosiertes Penicillin	11	0	11
übrige Therapie im Beobachtungszeitraum	22	11	33

$$P_0 < 0,01$$

Beim Fisher-Test (s. S.88) ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner als 1%, das heißt die geringere Letalität bei den Kindern, die mit "maximal" dosiertem Penicillin allein behandelt wurden, ist auch nachweisbar, wenn der Einfluß des Alters ausgeschaltet wird.

Defektheilungen wurden bei 10 von 31 katamnestisch erfaßten Kindern, die im Säuglingsalter an PM erkrankt waren, gefunden und bei 2 von 19 Kindern, die im Zeitpunkt der Erkrankung älter als 1 Jahr waren. Bei der statistischen Überprüfung der Frage, ob der Anteil der Defektheilungen in den beiden Altersklassen unterschiedlich ist, wurde die χ^2 -Probe angewendet. Es errechnete sich ein χ^2 von 1,98, die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 ist größer als 5%. Man kann also anhand des vorliegenden Materials nicht behaupten, daß sich bei Säuglingen eine größere Anzahl von organischen Dauerschäden findet als bei älteren Kindern; im Gegensatz zur Letalität, die bei älteren Kindern im Vergleich zu den Säuglingen geringer ist.

Tabelle 45:

	defekt	ohne Restschäden	
< 1 J.	10	21	31
> 1 J.	2	17	19
	12	38	50

3. Beginn der Therapie

Wichtig für die Prognose der PM ist das möglichst frühzeitige Einsetzen der Therapie. Je später ein Kind in die Klinik eingewiesen wird, desto geringer sind die Heilungsaussichten.

Kresky und Mitarbeiter (59) berichten, daß Kinder, die vor Klinikaufnahme drei Tage und länger zu Hause gelegen haben, bei der katamnestischen Nachkontrolle zu 47% Dauerschäden aufwiesen, dagegen andere, bei denen innerhalb von 24 Stunden die spezifische Therapie einsetzte, nur 10% Defektheilungen.

Ebenso zeigten Cavellat und Mitarbeiter (17), daß von 25 Kindern mit Spätfolgen 12 erst nach 48 Stunden zur Behandlung kamen.

Nach Hüther und Kienitz (43) beträgt der Prozentsatz der organischen Schäden etwa 30%, wenn die Patienten bis zum dritten Krankheitstag in die Klinik kommen, jedoch etwa 60% nach dem dritten Tag.

Viele Autoren bestätigen, daß die Heilungsaussichten der Meningitis durch eine Frühdiagnose mit sofortiger Klinikeinweisung steigen, denn nur so wird der rechtzeitige Einsatz der Therapie ermöglicht und auch nur so werden die Voraussetzungen für eine defektfreie Heilung geschaffen (Bradford (15), Gregersen (37), Külz (60), Kuske (62), Parrinello und D'Urso (79), Paupe (80), Pierson und Mitarbeiter (82), von Wolff (99)). Die mögliche Symptomenarmut der eitrigen Hirnhautentzündung auf der einen Seite und die mögliche Vielgestaltigkeit des klinischen Bildes auf der anderen sowie die Verordnung von Antibiotica vor Stellung einer genauen Diagnose erschweren die Erkennung dieses Krankheitsbildes jedoch erheblich.

Von den 65 in der Mainzer Kinderklinik wegen PM behandelten Kindern kamen 25 vor dem 3. Tag und 37 am 3. Tag und später in die Klinik.

Tabelle 46:	Krankheitstag, an dem in die Klinik eingewiesen			
	1.	2.	3.	später
I. <u>Anzahl der Erkrankungen</u>	12	14	21	18
davon gestorben	0	1	9	2
II. <u>Katamnestisch erfaßt</u>	11	13	12	14
davon: Defektheilungen	2	1	4	5
psychonerv. Stör.	1	5	1	4
ohne Restschäden	8	7	7	5

Die Frage, ob die Letalität mit verzögertem Behandlungsbeginn zunimmt, wurde anhand der vorliegenden Zahlen der Mainzer Klinik mit Hilfe der χ^2 -Probe überprüft. Dabei ließ sich folgendes Vierfelderschema zusammenstellen:

Tabelle 47:

	leben	gestorben	
vor dem 3.Tag	25	1	26
nach dem 3.Tag	28	11	39
	53	12	65

$$\chi^2 = 4,73$$

$$0,05 > P_0 > 0,01$$

Es ergibt sich ein χ^2 von 4,73, die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 5%, das heißt die höhere Letalität bei verzögertem Behandlungsbeginn ist statistisch auffällig.

Es wurde ebenfalls die Frage überprüft, ob die Zahl der Defektheilungen bei früh einsetzender Therapie kleiner ist als bei Therapiebeginn am 3.Tag und später. Folgendes Vierfelderschema läßt sich mit den katamnestisch erfaßten Fällen aufstellen:

Tabelle 48:

	defekt	ohne Restschäden	
vor dem 3.Tag	3	21	24
nach dem 3.Tag	9	17	26
	12	38	50

$$\chi^2 = 4,67$$

$$0,05 > P_0 > 0,01$$

Es errechnet sich ein χ^2 von 4,67, die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit ist kleiner als 5%, das heißt es ist statistisch auffällig, daß die Anzahl der Defektheilungen höher ist, wenn die Therapie erst am 3.Krankheitstag oder später einsetzt.

4. Auftreten von Krämpfen

Das Auftreten von Krämpfen im akuten Stadium der Meningitis soll die Gefahr von Letalität und Spätschäden erhöhen (Hüther und Kienitz (43), Kienitz (49)).

Die Behandlungsergebnisse der Mainzer Klinik von Kindern mit und ohne Krampfanfälle sind nachstehend zusammengefaßt:

Tabelle 49: Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Krämpfen und der Prognose bei PM

	mit Krämpfen	ohne Krämpfe
I. <u>Anzahl der Erkrankungen</u>	30	35
davon gestorben	8	4
II. <u>Katamnestisch erfaßt</u>	21	29
davon:		
Defektheilungen	6	6
Psychonervöse Störungen	6	5
ohne Restschäden	9	18

Es wurde die Frage überprüft, ob Kinder mit Krämpfen im akuten Stadium der Meningitis eine höhere Letalität aufweisen, als Kinder ohne Krämpfe in dieser Krankheitsphase.

Tabelle 50:

	leben	gestorben	
mit Krämpfen	22	8	30
ohne Krämpfe	31	4	35
	53	12	65

$$\chi^2 = 3,67$$

$$P_0 > 0,05$$

Es errechnet sich mit der χ^2 -Probe ein χ^2 von 3,67; da die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 größer als 5% ist, kann man nicht auf einen

Zusammenhang der Krämpfe im akuten Krankheitsstadium mit der Letalität schließen.

Auch hinsichtlich der Defektheilungen läßt sich kein Unterschied bei Kindern mit und ohne Krämpfe in der akuten Phase der Erkrankung nachweisen ($\chi^2 = 0,09$) (vgl. Tabelle 51).

Tabelle 51:

	defekt	ohne Restschäden	
mit Krämpfen	6	15	21
ohne Krämpfe	6	23	29
	12	38	50

$$\chi^2 = 0,09 \quad P_0 > 0,05$$

Obwohl fast die Hälfte der Kinder zu Beginn oder im Verlauf ihrer Krankheit Krampferscheinungen zeigten, zählen Krampfleiden nicht zu den häufigen Meningitisfolgen. Bei zwei Kindern traten nur vorübergehend für ein bzw. drei Jahre Krämpfe auf, zwei andere zeigen noch heute Infektkrämpfe. Ein Patient leidet an Affektkrämpfen und ein anderer an epileptischen Krämpfen.

Külz (60) berichtet, daß von 8 Kindern, die in der akuten Phase der PM gekrampft hatten, katamnestisch nur einer an manifesten Krämpfen litt. Cavellat und Mitarbeiter(17) fanden bei Nachuntersuchungen nur ein Kind von 50, das ein Krampfleiden hatte, Hüther und Kienitz (43) zwei von 117.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß folgende Faktoren Einfluß auf die Prognose der Pneumokokken-Meningitis haben:

1. Art und Dosis der Antibiotica

Die "maximale" Penicillin-Therapie ist zur Zeit als die beste Therapie anzusehen. In der Literatur wird eine Letalität zwischen 8 und 47% angegeben. Wenn die Ergebnisse der Mainzer Universitäts-Kinderklinik deutlich besser sind (kein Todesfall bei 20 Kindern, die "maximal" dosiertes Penicillin allein erhalten haben), liegt das unter anderem auch an einer optimalen ärztlichen und pflegerischen Betreuung.

2. Alter des Kindes

Säuglinge haben eine höhere Letalität als ältere Kinder.

3. Behandlungsbeginn

Je später die Therapie einsetzt, desto größer sind Letalität und Anzahl der Defektheilungen.

IX. SCHLUSSBETRACHTUNG

Über das Ausmaß des Behandlungserfolges können erst langfristige Nachuntersuchungen Auskunft geben. Die Eltern eines jeden an PM erkrankten Kindes müssen darauf aufmerksam gemacht werden, daß - trotz des Anscheines einer vollständigen Heilung bei der Entlassung - noch Spätschäden auftreten können. Sie sollten einen Merkbogen mit den fraglichen Symptomen erhalten, bei deren Auftreten sie mit dem Kind einen Arzt aufsuchen oder in die Poliklinik kommen müßten. Andererseits können die Eltern darüber aufgeklärt werden, daß sich manche Schäden, die bei der Entlassung sichtbar sind, noch ganz oder teilweise zurückbilden.

Für die Klinik ist es wichtig, daß sie die Kinder, die wegen einer PM behandelt werden, nach der Entlassung nicht aus den Augen verliert. Außer den unmittelbar an den Klinikaufenthalt sich anschließenden poliklinischen Untersuchungen im ersten Jahr muß noch eine Überprüfung im Vorschulalter, im Schulalter und eventuell noch einmal später stattfinden. Nur wenn die Krankengeschichte der behandelten Kinder bekannt ist, kann über die Behandlungsergebnisse geurteilt und Schlußfolgerungen für die Therapie der PM bei den künftigen kleinen Patienten gezogen werden.

Zusammenfassung

65 Kinder wurden 1948 - 1963 (März) wegen Pneumokokken-Meningitis stationär behandelt. Diese Form der eitrigen Hirnhautentzündung steht in der Häufigkeit an zweiter Stelle hinter der Meningokokken-Meningitis, an dritter Stelle folgt die Influenza-Meningitis.

Die Morbidität ist bei Säuglingen (44 Fälle) gegenüber älteren Kindern (21 Fälle) signifikant höher; auch die größere Erkrankungshäufigkeit der Knaben (43 Fälle) gegenüber den Mädchen (22 Fälle) läßt sich statistisch sichern. Ein jahreszeitlicher Frequenzgipfel ist am vorliegenden Krankengut im Gegensatz

zur Meningokokken- und Influenza-Meningitis nicht nachzuweisen. - Die verschiedenen klinischen Verlaufsformen der Pneumokokken-Meningitis werden beschrieben. Häufiger als bei eitrigen Meningitiden, die durch andere Erreger hervorgerufen werden, geht die Erkrankung mit Krämpfen im akuten Stadium einher (bei 30 von 65 Kindern). Bei Säuglingen (28 von 44) treten solche Krämpfe signifikant häufiger auf als bei älteren Kindern (2 von 21). Demgegenüber ist zu bemerken, daß Krampfleiden als Folgezustand einer überstandenen Pneumokokken-Meningitis keine Rolle spielen.

Die vorliegende Arbeit hatte sich in besonderem Maße mit der Therapie der Pneumokokken-Meningitis und den Behandlungsergebnissen zu befassen. Es wird daher eine Übersicht über die Bedeutung der Sulfonamide und Antibiotica (bezüglich der Pneumokokken-Meningitis) gegeben. Dabei wird insbesondere auf die Kombination von Antibiotica und den möglichen Antagonismus zwischen baktericiden und bakteriostatischen Antibiotica anhand der Literatur eingegangen.

Die von Dowling und Mitarbeitern 1949 vorgeschlagene "maximale" Penicillin-Therapie wird in der Mainzer Universitäts-Kinderklinik seit 1954 bei der Pneumokokken-Meningitis grundsätzlich angewendet, zum Teil in Kombination mit Sulfonamiden oder anderen Antibiotica. Mit "maximalen" Penicillin-Dosen läßt sich ein baktericider Penicillin-Spiegel im Liquor erzielen.

Die Ergebnisse vor und nach Einführung dieser Therapie-Form werden hinsichtlich der Letalität ausgewertet und mit anderen Statistiken verglichen.

Von den 65 Kindern starben 12, elf davon waren Säuglinge. 1948 - 1953 betrug die Letalität 8 von 22 und seit der Einführung der "maximalen" Penicillin-Therapie 4 von 43.

Bei der konsequenten Anwendung von "maximalen" Dosen Penicillin allein ergab sich kein Todesfall bei 20 Kindern.

Die zusammengefaßten Ergebnisse der "maximalen" Penicillin-Therapie an anderen Kliniken ergibt bei 235 Fällen eine Letalität von 61 (26%). Die Behandlungsergebnisse der Mainzer Universitäts-Kinderklinik sind also außerordentlich günstig.

Von den 43 mit "maximal" dosiertem Penicillin behandelten Kindern erhielten 10 zusätzlich Chloramphenicol und 13 zusätzlich Sulfonamide vom ersten Behandlungstag an. Die Gruppe, die neben "maximal" dosiertem Penicillin gleichzeitig Sulfonamide erhalten hatte, unterscheidet sich hinsichtlich der Letalität nicht von der Gruppe, der "maximales" Penicillin allein verabreicht worden war.

Bei der statistischen Auswertung ergibt sich ein P_0 von größer als 0,05. (Kein Todesfall bei 20 mit maximalem Penicillin allein behandelten Kindern und 1 Todesfall bei 13 Kindern, die zusätzlich Sulfonamide erhalten hatten.) Bei den Kindern, denen neben "maximal" dosiertem Penicillin gleichzeitig Chloramphenicol verabreicht worden war, betrug die Letalität 3 von 7. Der Vergleich der letztgenannten Gruppe mit der, die "maximal" dosiertes Penicillin allein erhalten hatte, zeigt einen statistisch auffälligen Unterschied hinsichtlich der Letalität (Irrtumswahrscheinlichkeit P_0 ist kleiner als 5%). Dies kann möglicherweise auf dem in der Literatur beschriebenen antibiotischen Antagonismus zwischen Penicillin und Chloramphenicol beruhen.

Dosis und Art der Antibiotica sind für die Behandlungsergebnisse zweifellos von entscheidender Bedeutung. Es läßt sich darüber hinaus nachweisen, daß auch folgende Faktoren Einfluß auf die Prognose haben:

1. Alter: Säuglinge haben eine schlechtere Prognose als ältere Kinder). Die Mainzer Behandlungsergebnisse erhalten somit ein besonderes Gewicht, da zwei Drittel der erkrankten Kinder Säuglinge waren.
2. Behandlungsbeginn: (je später die Behandlung einsetzt, desto geringer ist die Aussicht auf völlige Heilung). Daraus läßt sich die Forderung nach einer Frühdiagnose ableiten.
3. eine optimale klinische Betreuung: (auch wenn sich dieser Faktor statistisch nicht belegen läßt). Wenn die Zahlen der Mainzer Klinik bei prinzipiell gleichartiger antibiotischer Therapie deutlich besser liegen, muß das durch zusätzliche Faktoren bedingt sein, unter denen die ärztliche und pflegerische Betreuung sicherlich an erster Stelle zu nennen sind.

Weiterhin wurden katamnestische Untersuchungen angestellt, bei denen bis auf drei sämtliche überlebenden Kinder erfaßt werden konnten. Vergleichszahlen lassen sich nur schwer heranziehen, da derartige Nachuntersuchungen an anderen Stellen nicht oder nur unvollständig durchgeführt wurden.

Hinsichtlich etwaiger Spätschäden wurde unterschieden zwischen Defekten (z.B. Taubheit, Lähmungen) und psychonervösen Störungen (z.B. Nervosität, Wetterfühligkeit).

Nur die Defektheilungen sind hierbei als organische Dauerschäden zu betrachten. Sie finden sich bei 12 von 50 Kindern. Vergleichbare Angaben der Literatur schwanken zwischen 50 und 68%. Der Anteil der Defektheilungen ist bei den überlebenden Kindern seit Einführung der "maximalen" Penicillin-Therapie unverändert geblieben. Aber die relativ hohe Zahl muß unter dem

Gesichtspunkt betrachtet werden, daß die Letalität seit 1954 bedeutend niedriger geworden ist. Die Häufigkeit der organischen Dauerschäden ist gewissermaßen der Preis, der für die höhere Überlebensrate zu zahlen ist.

Die psychonervösen Störungen sind weitgehend rückbildungsfähig und wurden früher kaum erfaßt. Sie finden sich bei 11 von 50 Kindern. Vergleichbare Angaben waren nicht auffindbar.

Für eine umfassende Erfolgsbeurteilung erscheinen langfristige Nachuntersuchungen unbedingt wünschenswert, da nur so eine verbindliche Erfassung der Spätschäden möglich ist. Nicht bei allen Kindern ist schon zum Zeitpunkt der Entlassung die Defektheilung sichtbar; andererseits behalten nicht alle Patienten die Schäden zurück, die bei der Entlassung vorhanden sind.

Die Pneumokokken-Meningitis ist heute wie früher eine der schwerstwiegenden Krankheiten im Kindesalter. Die vorliegende Arbeit unterstreicht aber anhand der Auswertung des Krankengutes der Mainzer Universitäts-Kinderklinik die Tatsache, daß durch die moderne Therapie und bei optimaler ärztlicher und pflegerischer Betreuung Letalität und Spätschäden in entscheidender Weise gesenkt werden können.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahern, J. J., J. M. Burnell and W. M. M. Kirby:
Lack of Interference of Chloramphenicol with Penicillin in a Hemolytic Streptococcal Infection in Mice.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N. Y. 79, 568-571 (1952)
2. Ahern, J. J. and W. M. M. Kirby:
Lack of Interference of Aureomycin with Penicillin in Treatment of Pneumococcal Pneumonia.
Arch. Int. Med., Chicago 91, 197-203 (1953)
3. Alexander, H. E.:
Advances in Treatment of Bacterial Meningitis.
Advances Pediatr., N. Y. 5, 13-52 (1952)
4. Alexander, H. E.:
Guides to Optimal Therapy in Bacterial Meningitis.
J. Amer. Med. Ass. 152, 662-666 (1953)
5. Alexander, J. D., H. F. Flippin and G. M. Eisenberg:
Pneumococcal Meningitis: A Study of 102 Cases.
Arch. Int. Med., Chicago 91, 440-447 (1953)
6. Anspach, M. K.:
Das weitere Schicksal der in der Leipziger Kinderklinik in den Jahren 1924 bis 1934 beobachteten Fälle von Meningitis purulenta.
Mschr. Kinderhk. 66, 364-379 (1936)
7. Appelbaum, A.:
Current Views on the Diagnosis and Treatment of the more Common Forms of Bacterial Meningitis.
Arch. Pediatr., N. Y. 78, 335-348 (1961)
ref. Zbl. Kinderhk. 82, 315-316 (1962)
8. Appelbaum, E. and C. Abler:
Advances in the diagnosis and treatment of acute pyogenic meningitis II. (Recent advances in medicine and surgery).
N. Y. State J. Med. 58, 363-371 (1958)
ref. Zbl. Kinderhk. 67, 254-255 (1959)

9. Appelbaum, E., J.Nelson and M.B.Albin:
The Treatment of Pneumococcic Meningitis with Penicillin. A Study of
125 Consecutive Cases, with 73 % Recovery.
Am.J.Med.Sc. 218, 260-264 (1949)
10. Bailey, D.J.:
Passage of Penicillin Across the Blood-brain Barrier in Adults.
J.Laborat.Clin.Med., St.Louis 58, 305-310 (1961)
11. Beach, M.W. and B.O.Ravenel:
Common Meningitides and Their Treatment.
South.Med.J. 40, 813-821 (1947)
ref. Yb.Pediatr., Chicago 157-159 (1948)
12. Bergstrand, C.G., T.Fahlén and A.Thilén:
A Follow-up Study of Children Treated for Acute Purulent Meningitis.
Acta paediatr., Stockholm 46, 10-17 (1957)
13. Berkmann, M.:
Traitment des méningites purulentes de l'enfant.
Méd.inf. 64, 21-31 (1957)
ref. Zbl. Kinderhk. 62, 109 (1957)
14. Bingold, K.:
Bemerkenswerte Erfolge unter Antibiotika-Therapie bei früher infausten
Krankheiten.
Med.Klin. 49, 678-682 (1954)
15. Bradford, W.L.:
Purulent Meningitis.
in: Nelson, W.E.: Textbook of Pediatrics, S.424-432, W.B.Saunders
Company Philadelphia, London 1959
16. Bunn, P.A. and G.Peabody:
Treatment of Pneumococcal Meningitis with Large Doses of Penicillin.
A Series of 20 Consecutive Cases.
Arch.Int.Med., Chicago 89, 736-742 (1952)
17. Cavellat, M., J.Delaroche und E.-M.Heilmann:
Langfristige Prognostik der eitrigen Meningitis des frühen Kindesalters.
Münch.med.Wschr. 101, 1733-1735 (1959)

18. Charles, V. and C.V.Pryles:
Current Status of Combined Antibiotic Therapy.
Pediatrics, N.Y. 21, 1000-1009 (1958)
19. Detmold, J.G.:
Über die Behandlung der eitrigen Meningitiden an der Univ.-Kinderklinik
Göttingen von 1948 - 1953.
Arch.Kinderhk. 151, 27-35 (1955)
20. Domagk, G.:
Die experimentellen Grundlagen für eine kombinierte Anwendung von
Sulfonamiden und Penicillin.
Dtsch.med.Wschr. 77, 1591-1593 (1952)
21. Dowling, H.F.:
Mixtures of Antibiotics.
J.Amer.Med.Ass. 164, 44-48 (1957)
22. Dowling, H.F.:
The Conditions under which the Use of Combinations of Antibiotics is
Undesirable.
Antibiot.Chemother., N.Y. 8, 114-125 (1960)
23. Dowling, H.F., M.H.Leppler and G.G.Jackson:
When Should Antibiotics Be Used in Combination?
J.Amer.Med.Ass. 151, 813-815 (1953)
24. Dowling, H.F., L.K.Sweet, J.A.Robinson, W.W.Zeller and H.L.Hirsh:
The Treatment of Pneumococcic Meningitis with Massive Doses of Syst-
emic Penicillin.
Amer.J.Med.Sc. 217, 149-156 (1949)
25. Eagle, H.:
Speculations as to the Therapeutic Significance of the Penicillin Blood
Level.
Ann.Int.Med. 28, 260-278 (1948)
26. Eigler, J.O.C., W.E.Wellmann, D.E.Rooke, M.K.Haddow and H.J.
Svien:
Bacterial Meningitis, 1.General Review (294 Cases).
Proc.Staff.Meet.Mayo Clin. 36, 357-365 (1961)

27. Etteldorf, J.N.:
Management of Purulent Meningitis.
J.Amer.Med.Ass. 159, 746-750 (1955)
28. Fanconi, G. und A.Wallgren:
Lehrbuch der Pädiatrie, S.845, Benno Schwabe-Verlag, Basel/Stuttgart
1963
29. Finland, M., C.V.Pryles and W.F.Jones:
Antibiotic Combinations. Antibacterial Action of Plasma of Human Sub-
jects After Ingestion of Penicillin V or Chloramphenicol or Both.
N.England J.Med. 258, 817-824 (1958)
30. Finney, D.J., R.Latscha, B.M.Bennett and P.Hsu:
Tables for Testing Significance in a 2 x 2 Contingency Table.
Cambridge University Press (1963)
31. Forbes, J.A.:
Purulent Meningitis: Principles and Results of Revised Standardized Treat-
ment in 281 Cases.
Aust. Ann. Med. 11, 92-101 (1962)
32. Friederiszick, F.-K.:
Meningitis purulenta.
In: "Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter", S.134-146.
Hrsg. von W.Marget und M.Kienitz.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1964
33. Friederiszick, F.-K. und E.Cordier:
Tetracyclin-Spiegelbestimmungen im Kindesalter.
Ann.paediatr., Basel 186, 129-148 (1956)
34. Friederiszick, F.-K. und E.Hoffecker:
Die "Maximale Penicillin-Behandlung" der Meningokokkenmeningitis
und Pneumokokkenmeningitis im Kindesalter.
Dtsch.med.Wschr. 81, 2114-2117 (1956)
35. Glanzmann, E.:
Einführung in die Kinderheilkunde, S.703-707.
Springer-Verlag, Wien 1958
36. Goldstein, R.:
Zur Behandlung der Pneumokokkenmeningitis mit maximalen Penicillin-
Ann.paediatr., Basel 177, 55-63 (1951) gaben.

37. Gregersen, G.:
A Fifteen-year Material of Meningitis and Follow-up Examination from
a Central Hospital.
ref. Acta paediatr., Stockholm 50, 95-96 (1961)
38. Haggerty, R.J. and M. Ziai:
Acute Bacterial Meningitis in Children. A Controlled Study of Antimicro-
bial Therapy, with Particular Reference to Combinations of Antibiotics.
Pediatrics, N.Y. 25, 742-747 (1960)
39. Hamperl, H.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie,
S.409-411. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
40. Heim, L.:
Die antibiotische Behandlung der Meningitis purulenta im Kindesalter.
Wien.klin.Wschr. 71, 385-387 (1959)
41. Hottinger, A.:
Morbidity and Letality in the Childhood.
Schweiz.med.Wschr. 90, 1427-1439 (1960)
42. Hoyne, A.L. and E.R. Riff:
Terramycin Therapy for Meningitis.
J.Pediatr., St.Louis 39, 151-154 (1951)
43. Hüther, W. und M. Kienitz:
Studie über das Schicksal meningitiskranker Kinder.
Münch.med.Wschr. 103, 1097-1104 (1961)
44. Jawetz, E.:
Antibiotic Synergism and Antagonism; Review of Experimental Evidence.
Arch.Int.Med., Chicago 90, 301-309 (1952)
45. Jawetz, E., J.B. Gunnison, R.S. Speck and V.R. Coleman:
Studies on Antibiotic Synergism and Antagonism. The Interference of
Chloramphenicol with the Action of Penicillin.
Arch.Int.Med. 87, 349-359 (1951)
46. Johnson, E.M.:
A Study of Psychological Findings of One Hundred Children Recovering
from Purulent Meningitis.
J.Clin.Psychol., Washington 16, 55-58 (1960)

47. Kagan, B.M. and N.Felix-Balkcom:
Intravenous Chloramphenicol in Seriously Ill Infants and Children.
J.Pediatr., St.Louis 54, 474-483 (1959)
48. Kauthio, J. and J.Rantasalo:
Acute Bacterial Meningitis in Children.
I. A Review of 257 Cases admitted to Children's Hospital, University of Helsinki, in 1946 - 1955.
Ann.paediatr.Fenn. 4, 42-48 (1958)
ref. Zbl.Kinderhk. 65, 234 (1958)
49. Kienitz, M.:
Die eitrige Meningitis des Kindes.
Hippokrates 33, 792-801 (1962)
50. Klein, P.:
Synergismus und Antagonismus bei Chemotherapeutika und Antibiotika.
Dtsch.med.Wschr. 79, 445-446 (1954)
51. Klein, P.:
Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriums-
praxis, S.34. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
52. Knothe, H.:
Antibiotischer Antagonismus.
Dtsch.med.Wschr. 86, 272-273 (1961)
53. Koch, R. and H.Hansen:
Treatment of Acute Purulent Meningitis with Tetracycline.
J.Pediatr., St.Louis 51, 65-73 (1957)
54. Koch, R., M.Kogut and L.Asay:
Management of Bacterial Meningitis in Children.
Pediatr.Clin.North America 8, 1177-1197 (1961)
55. Kölbl, H. und H.Schirmer:
Zur Achromycin-Behandlung der Infektionen des Zentralnervensystems.
Untersuchungen des Blut- und Liquorspiegels.
Dtsch.med.Wschr. 81, 411-414 (1956)
56. Koller, S.:
Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, S.21, Tafel 1.
Verlag von Dr.Dietrich Steinkopf, Darmstadt 1953

57. Koller, S.:
in: "Biochemisches Taschenbuch", Hrsg. H.M.Rauen, S.1213-1215.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956
58. Koller, S.:
Einführung in die Methoden der ätiologischen Forschung - Statistik und Dokumentation -
Methods of Information in Medicine - Methodik der Information in der Medizin 2, 1-13 (1963)
59. Kresky, B., S.Buchbinder and J.M.Greenberg:
The Incidence of Neurologic Residua in Children after Recovery from Bacterial Meningitis.
Arch.Pediatr., N.Y. 79, 63-71 (1962)
60. Külz, J.:
Klinische und hirnelektrische Spätfunde nach Meningitis im Kindesalter.
Kinderärztl.Praxis 30, 549-569 (1962)
61. Kuschinsky, G.:
Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung, S.193.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1963
62. Kuske, F.-A.:
Die Erkennung und Behandlung der eitrigen Meningitis im Säuglings- und Kindesalter.
Therap.Gegenw. 100, 285-296 (1961)
63. Lepper, M.H. and H.F.Dowling:
Treatment of Pneumococcic Meningitis With Penicillin Compared With Penicillin Plus Aureomycin.
Studies Including Observations on an Apparent Antagonism Between Penicillin and Aureomycin.
Arch.Int.Med., Chicago 88, 489-494 (1951)
64. Lepper, M.H. and H.W.Spies:
The Use of Intravenous Hydrocortisone as Supplemental Treatment in Acute Bacterial Meningitis. An Alternate Case Study.
Antibiotics Annual 1957-1958, S.336-349.
Medical Encyclopedia, Inc., New York, N.Y. 1958

65. Lepper, M.H. and H.W.Spies:
Treatment of Pneumococcic Meningitis.
Results When Penicillin Was Used Alone Compared With Those When
Penicillin and Streptomycin Were Used Together, With and without
Hydrocortisone: Alternate Patient Studies.
Arch.Ind.Med. 104, 253-259 (1959)
66. Lienert, G.A.:
Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik, S.284. Verlag Anton
Hain, Meisenheim/Glan 1962
67. Litvay, E.:
Die anatomischen und biologischen Eigenschaften des Nervensystems
beim Neugeborenen und beim Säugling.
Ann.paediatr., Basel 174, 252-267 (1950)
68. Lorenz, K.:
Zur Behandlung eitriger Hirnhautentzündungen bei gleichzeitigem Vor-
liegen akuter Otitiden im Säuglings- und Kleinkindesalter.
Kinderärztl.Praxis 26, 6-17 (1958)
69. Marget, W.:
Fragen der Antibiotikawahl und der Diffusion in den Liquor.
Diskussionsbeitrag zu Friederisick, F.-K.: Meningitis purulenta.
Vgl. Nr.32.
70. Matteis, F. de:
Analisi statistica su 151 Casi di meningite purulente nell' infanzia.
Aggiorn.pediatr., Roma 9, 213-220 (1958)
ref. Zbl. Kinderhk. 67, 255 (1959)
71. Meythaler, F. und H.-J.Lössl:
Klinische Erfahrungen bei kombinierter Anwendung von Penicillin mit
Solusupronal.
Dtsch.med.Wschr. 77, 1593-1595 (1952)
72. Müller, K.:
Beitrag zur Frage der Altersabhängigkeit von Krampfanfällen (zugleich
eine Studie zur Pathomorphose eitriger Meningitiden).
Dtsch.Zschr.Nervenhk, 176, 233-245 (1957)

73. Mutlak, R.:
Die Meningokokken-Meningitis - Behandlung und Behandlungsergebnisse.
Med.Diss., Mainz (1965)
74. Naumann, P. und G.A.von Harnack:
Meningitis purulenta - bakterioskopische Diagnostik und Therapie.
Med.Bilderdienst "Roche" 4, 7-15 (1962)
75. Neumann, A.:
Zur Dosierungsproblematik der Therapie eitriger Meningitiden.
Mschr.Kinderhk. 107, 293-296 (1959)
76. Palitzsch, D.:
Die Steroidtherapie der Meningitis und Encephalitis.
Mschr.Kinderhk. 108, 208-211 (1960)
77. Palitzsch, D.:
Die heutige Situation der Meningitis purulenta.
Arch.Kinderhk. 169, 32-41 (1963)
78. Parker, R.T., M.J.Snyder, R.S.J.Liu, J.W.Looper and T.E.Woodward:
Therapeutic Range of Chloramphenicol in Purulent Meningitis.
Antibiot.Med. 1, 192-200 (1955)
79. Parrinello, G. e G.D'Urso:
Cosiderazione su 122 Casi di meningite purulenta.
Riv.pediatr.sicil. 15, 303-316 (1960)
ref. Zbl.Kinderhk. 82, 315 (1962)
80. Paupe, J.:
Méningite à pneumocoque de l'enfant.
Méd.inf., Paris 64, 13-16 (1957)
ref. Zbl.Kinderhk. 62, 108-109 (1957)
81. Petersen, U.K.:
Die Behandlung der Pneumokokkenmeningitis im Säuglings- und Kindesalter.
Dtsch.med.Wschr. 77, 1346-1349 (1952)
82. Pierson, M.M., J.-C.Burdin, M.Manciaux et J.Petit:
A propos de 107 Cas de méningites purulentes du premier âge.
ref. Ann. Pédiat. 74, 409-410 (1958)

83. Rammelkamp, C.H. und C.S.Keefer:
zit. n. Goldstein, R., Zur Behandlung der Pneumokokkenmeningitis
mit maximalen Penicillingaben.
Vgl. Nr.36.
84. Ries, H.:
Dispositionsfaktoren bei der eitrigen Meningitis.
Zschr. Kinderhk. 73, 342-354 (1953)
85. Rossi, E.:
Die Antibiotica im Kindesalter.
Helvet.paediatr.acta 7, 397-425 (1952)
86. Rossi, E.:
Die moderne Behandlung der eitrigen Meningitiden in der Pädiatrie.
Schweiz.med.Wschr. 83, 766-767 (1953)
87. Schwemlein, G.X., R.L.Barton, N.J.Bauer, L.Loewe, H.N.Bunden-
sen und R.M.Craig:
zit. n. Goldstein, R., Zur Behandlung der Pneumokokkenmeningitis
mit maximalen Penicillingaben.
Vgl. Nr.36
88. Seelemann, K. und B.Kornatz-Stegmann:
Zur Behandlung bakterieller Meningitiden: Untersuchungen zum Über-
tritt von Antibiotika aus dem Blut in den Liquor cerebrospinalis.
Dtsch.med.Wschr. 80, 1088-1091 (1955)
89. Siegel, S.:
Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences, S.41.
McGraw Hill, N.Y. 1956
90. Smith, E.S.:
Purulent Meningitis in Infants and Children (A Review of 409 Cases).
J.Pediatr., St.Louis 45, 425-436 (1954)
91. Speck, R.S., E.Jawetz and J.B.Gunnison:
Studies on Antibiotic Synergism and Antagonism. The Interference of
Aureomycon or Terramycin With the Action of Penicillin in Infections
in Mice.
Arch.Int.Med., Chicago 88, 168-174 (1951)

92. Spink, W.W. and C.K.Su:
Persistent Menace of Pneumococcal Meningitis.
J.Amer.Med.Ass. 173, 1545-1548 (1960)
93. Strom, J.:
The Question of Antagonism between Penicillin and Chlortetracycline,
Illustrated by Therapeutical Experiments in Scarlatina.
Antibiot.Med. 1, 6-12 (1955)
94. Verron, G.:
Die Liquorgängigkeit verschiedener Penicillin-Präparate bei normalen
Meningealverhältnissen im Kindesalter.
Med.Klin. 17, 738-740 (1957)
95. Verron, G.:
Die eitrige Meningitis im Kindesalter (Rückblick und Ausblick).
Kinderärztl.Praxis 30, 367-376 (1962)
96. Walker, S.H.:
A Study of the Possible Interference of Chloramphenicol with Penicillin
in Acute Streptococcal Pharyngitis.
Antibiot.Chemother. N.Y. 3, 677-680 (1953)
97. Walter, A. und L.Heilmeyer:
Antibiotika-Fibel.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1954
98. Weingärtner, L.:
Die Bedeutung der parenteralen Corticoidtherapie bei der Behandlung
lebensbedrohlicher Zustände des Kindes.
Med.Klin. 55, 917-921 (1960)
99. Wolff, M.von:
Zur heutigen Prognose und Therapie der Influenzabazillen-Meningitis
auf Grund von Nachuntersuchungen.
Ann.paediatr., Basel 186, 282-314 (1956)

Herrn Professor Dr. U. K ö t t g e n gilt mein besonderer Dank für sein freundliches Entgegenkommen, mit dem er mir die Möglichkeit bot, diese Arbeit an seiner Klinik ausführen zu dürfen.

Für die statistische Beratung bin ich dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation sowie besonders seinem Direktor, Herrn Professor Dr. Dr. S. K o l l e r, zu Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. F. - K. F r i e d e r i s z i c k danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für seine zahlreichen Anregungen und seine mir jederzeit gewährte Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 5. Juli 1939 wurde ich, Jutta Anna Auguste Bäumner, geb. Schaper, als Tochter des Zahnarztes Dr. Karl Schaper und seiner Ehefrau Anneliese, geb. Lücke, in Göttingen geboren. Die Reifeprüfung legte ich am 24.2.1959 am Neusprachlichen Gymnasium für Mädchen in Holzminden/Weser ab. Ich begann anschließend mit dem Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn. Am 26.4.1960 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 7.8.1961 die Ärztliche Vorprüfung an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Das klinische Studium absolvierte ich ebenfalls an dieser Hochschule und legte hier vom 3.8. bis 15.12.1964 das Staatsexamen ab.

